



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Análise dos efeitos do tratamento da
hipertensão na gravidez
Experiência profissionalizante na vertente de
farmácia comunitária e investigação**

João Paulo Mateus Barata

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Ignacio Verde
Coorientadora: Prof. Doutora Ana Paula Martins

Covilhã, junho de 2013

Agradecimentos

Os agradecimentos representam uma pequena parte do que eu devo a algumas pessoas. Este percurso que agora termina, não teria sido possível sem o apoio incondicional dos meus pais, da minha família, amigos e de outras pessoas que foram cruciais nele.

Ao meu orientador Prof. Doutor Ignácio Verde, pela disponibilidade, pela ajuda, pelo esforço que sempre demonstrou na orientação do meu trabalho. Foi um privilégio trabalhar com o professor.

À Prof. Doutora Ana Paula Martins pelo apoio, pela paciência e sacrifício que teve na orientação deste trabalho.

Agradeço em especial à minha orientadora de estágio, a Dra. Paula Ascensão, por todo o conhecimento, o apoio, a disponibilidade, a simpatia e os conselhos prestados ao longo de todo o estágio. Tenho a certeza que os ensinamentos que adquiri na Farmácia do Rio serão cruciais na minha vida profissional.

À técnica Lúcia Lopes e à Andreia Diogo pela paciência, pelo contributo deram no meu processo de aprendizagem e pelo esforço que sempre fizeram para me ajudar.

À minha mãe, pelo apoio que me deu desde o primeiro dia que iniciei esta caminhada e pela enorme importância que representa para mim.

Ao meu pai, pela forma como me fez olhar para os desafios e pelo que aprendi com ele.

À minha madrinha Lúcia e ao meu padrinho José por me terem dado sempre força e por terem acreditado que era capaz de chegar ao fim desta caminhada.

Aos meus avós pelo amor com que me preenchem e por serem os melhores do mundo.

À Catarina pelo pilar que constitui na minha vida, pelo apoio, pela dedicação, pela força, pela paciência interminável e por todo o seu contributo.

À minha prima Lara e ao meu primo Pedro, pelo apoio que me deram neste trabalho.

Ao meu primo Marco, por ser uma referência para mim.

Ao Miguel pelo que fez por mim ao longo deste curso, não foi só um colega de casa, foi um amigo e a ajuda dele foi fundamental para conseguir chegar até aqui.

Ao Cláudio, ao Samuel, ao Lemos, ao Nuno, ao Fábio, à Rita, à Sara, ao Raposo, ao Joel, ao Máximo, à Carla, à Carolina, ao Sá, ao Naves, ao Ricardo, ao Gravito por serem os meus amigos e me darem sempre a palavra certa.

Ao Sr. Joaquim e ao Sr. Pedro da Faculdade de Ciências da Saúde pela disponibilidade e simpatia.

A todos os que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, um muito obrigado.

Resumo

Este relatório de estágio é composto por duas partes. A parte A descreve o trabalho de investigação onde se analisaram os efeitos do tratamento de hipertensão na gravidez. A parte B diz respeito ao relatório do trabalho desenvolvido em farmácia comunitária.

O objetivo do estudo descrito na parte A consiste em analisar os efeitos da terapêutica da hipertensão na gravidez. As razões que conduziram a este estudo prendem-se com a necessidade de clarificar o risco-benefício do uso de determinados grupos terapêuticos na gravidez e avaliar como estes grupos poderão ter implicações no feto e na mãe. Para isso, recorreu-se a uma breve descrição dos dados relacionados e a duas meta-análises. As meta-análises foram utilizadas no sentido de avaliar a existência de uma associação entre o tipo de fármacos anti-hipertensivos utilizados na gravidez e um possível risco em obter recém-nascidos com um índice de *Apgar* inferior a 7 aos 5 minutos. Utilizaram-se seis ensaios clínicos aleatorizados controlados para a realização das duas meta-análises que comparavam a hidralazina e o labetalol com outros fármacos anti-hipertensivos. As comparações diretas entre os vários pares de fármacos não nos permitem concluir que algum dos fármacos administrados aumente o risco de *Apgar* < 7 comparativamente com os restantes. Em termos do valor do índice de *Apgar*, a escolha do fármaco anti-hipertensivo a administrar revelou-se irrelevante.

Na parte B, o relatório de estágio em farmácia comunitária representa o trabalho desenvolvido durante 800 horas na Farmácia do Rio, na Covilhã. Este relatório descreve a farmácia onde foi realizado o estágio, equipamentos, quadro técnico, regulamentos, procedimentos internos, aconselhamento farmacêutico na dispensa e outros dados importantes aprendidos durante a realização do estágio em farmácia comunitária.

Palavras-chave

Índice de *Apgar*; Recém-nascido; Gravidez; Hipertensão; Hidralazina; Labetalol

Abstract

This report is composed of two sections. Section A describes the research analysis of the effects of hypertension treatment during pregnancy. Section B reports field work in a community pharmacy.

The aim of the study described in section A is the analysis of therapeutic effects in pregnancy hypertension. This study was driven by the need to further assess the risk-benefit ratio of the use of specific therapeutic groups during pregnancy and evaluate potential maternal and fetal implications. To this end, a summary of related data was described and two meta-analyses were conducted. Meta-analyses were used to evaluate the existence of an association between the type of anti-hypertensive drugs used during pregnancy and the potential risk of newborns with an *Apgar* score below 7 at 5 minutes. Data from six randomised controlled clinical trials were used to perform the meta-analyses looking at the effects of hidralazine and labetalol compared to other anti-hypertensive drugs. Direct comparisons between the different sets of drugs do not allow any conclusions to be drawn regarding an increased risk of *Apgar* <7. In terms of *Apgar* score, the choice of anti-hypertensive drug was irrelevant.

Section B describes the field work developed for a total of 800 hours in the community pharmacy Farmácia do Rio, Covilhã. This report describes the pharmacy site, available equipment, technical board, regulations, internal procedures, pharmaceutical counseling for dispensing medication and other important concepts learned and developed during the training period in community pharmacy.

Keywords:

Apgar score; Newborn; Pregnancy; Hypertension; Hidralazine; Labetalol

Índice

Parte A - DISSERTAÇÃO

“ANÁLISE DOS EFEITOS DO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ”

1.ENQUADRAMENTO E OBJETIVOS	1
1.1 Objetivos	2
2.CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ.....	3
2.1 Pré-Eclâmpsia e Eclâmpsia	4
2.2 Hipertensão Crónica	7
2.3 Hipertensão Gestacional.....	9
2.4 Hipertensão Crónica com Pré-Eclâmpsia sobreposta	10
3. TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ	12
3.1 Terapêutica Farmacológica	16
3.1.1 Adrenérgicos- α centrais e periféricos.....	17
3.1.2 Vasodilatadores diretos	19
3.1.3 Antagonistas- β	20
3.1.4 Diuréticos	21
3.1.5 Antagonistas dos canais de cálcio.....	22
3.2 Tratamento da Pré-Eclâmpsia-Eclâmpsia	23
3.3 Tratamento da Hipertensão Crónica	24
3.4 Tratamento da hipertensão gestacional.....	25
3.5 Tratamento da hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta.....	25
4. FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS: BREVE ESTUDO COMPARATIVO	26
4.1 Revisão Sistemática	27
4.2 Descrição dos dados relacionados com complicações maternas e neonatais	28
4.2.1 Complicações maternas.....	29
4.2.2 Complicações neonatais	30
4.3 Meta-análise	31
5.DISSCUSSÃO E CONCLUSÕES	34
6.BIBLIOGRAFIA	36

Parte B - ESTÁGIO

“FARMÁCIA COMUNITÁRIA”

1.INTRODUÇÃO	43
2. ORGANIZAÇÃO DA FARMÁCIA	47
2.1 Recursos humanos.....	47
2.2 Espaço físico da farmácia	47
2.3 Elementos exteriores e interiores distintivos	48

2.4 Sistema Informático	49
2.5 Equipamentos	50
3. INFORMAÇÃO E DOCUMENTAÇÃO CIENTÍFICA	51
4. MEDICAMENTOS E OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE	52
4.1 Definições e Sistemas de Classificação dos medicamentos	52
5. APROVISIONAMENTO E ARMAZENAMENTO	53
5.1 Fornecedores	53
5.2 Encomendas	53
5.3 Armazenamento.....	55
5.4 Devoluções	55
5.5 Gestão de Stocks	56
6. INTERAÇÃO FARMACÊUTICO-UTENTE-MEDICAMENTO	58
6.1 Considerações éticas, deontológicas e técnicas	58
6.2 Farmacovigilância.....	59
6.3 Reencaminhamento de medicamentos fora de uso	59
7. DISPENSA DE MEDICAMENTOS	60
7.1 Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade	60
7.2 Dispensa de um MSRM em urgência	61
7.3 Verificação farmacêutica da receita médica (após dispensa).....	62
7.4 Acordos com o SNS e outras entidades	62
7.5 Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes	63
7.6 Dispensa de um produto ao abrigo de um protocolo.....	64
7.7 Enquadramento legislativo relativo à dispensa de genéricos.....	64
8. AUTOMEDICAÇÃO	65
9. ACONSELHAMENTO E DISPENSA DE OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE	66
9.1 Dermofarmácia, cosmética e higiene.....	66
9.2 Produtos dietéticos para alimentação especial	66
9.2 Produtos dietéticos infantis	67
9.3 Produtos Fitoterapêuticos	67
9.4 Medicamentos de uso veterinário	67
9.5 Dispositivos Médicos.....	68
10. OUTROS CUIDADOS DE SAÚDE PRESTADOS NA FARMÁCIA DO RIO	69
10.1 Determinação da Glicémia	69
10.2 Determinação do Colesterol Total	69
10.3 Medição da Tensão Arterial	70
11. PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	71

12. CONTABILIDADE E GESTÃO	72
12.1 Gestão de receituário	72
12.2 Documentos contabilísticos.....	73
12.3 Mecanismos fiscais	74
13. CONCLUSÃO	75
14. BIBLIOGRAFIA	76

Lista de Figuras

Figura 1 - Invasão endovascular (von Rango 2008).	5
Figura 2 - Invasão pelo trofoblasto (Rodie et al. 2004).	6
Figura 3- Formação do α -metilnoradrenalina (Sambrook 2008).	18
Figura 4 - <i>Odds ratio</i> (OR) e intervalos de confiança (IC) 95% para o <i>Apgar</i> em recém-nascidos expostos ao labelatol vs à nifedipina.	32
Figura 5 - Imagem exterior da Farmácia do Rio. Fonte: <i>Google streetview</i>	49

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação da hipertensão na gravidez (adaptado de Mustafa <i>et al.</i> 2012).	3
Tabela 2 - Classificação dos estágios de pressão arterial: comparação do JNC-7 com o NHBPEP (<i>adaptado</i> de Podymow, <i>et al.</i> 2011).	8
Tabela 3 - Classificação dos fármacos, segundo a FDA (<i>adaptado</i> de Feibus, 2008).	13
Tabela 4 - Níveis de pressão arterial em que o início do tratamento anti-hipertensivo é aconselhado, segundo os organismos de vários países (<i>adaptado</i> de Bolte, <i>et al.</i> 2001). <i>NHBPEP</i> ; Canadian Hypertension Society (<i>CHS</i>); Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy Consensus (<i>ASSHP</i>); Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (<i>NVOG</i>); Pressão arterial diastólica (Pad); Pressão arterial sistólica (Pas).	15
Tabela 5 - Medicamentos anti-hipertensivos utilizados na terapêutica da hipertensão na gravidez, <i>adaptado</i> de Anjana <i>et al.</i> 2010.	15
Tabela 6 - Fármacos utilizados na terapêutica farmacológica da hipertensão crônica na gravidez <i>adaptado</i> de Lindheimer, <i>et al.</i> 2010.	25
Tabela 7 - Componentes do Índice Apgar e respectivas classificações. Adaptado de (Ehrenstein 2009). ..	27
Tabela 8 - Estudos utilizados na meta-análise. n=número de recém-nascidos	28
Tabela 9 - Efeitos secundários nas grávidas. Nifedipina (Nif), Labetalol (Lab), Diazóxido (Diaz) e Hidralazina (Hid), n=número de grávidas.	29
Tabela 10 - Partos por cesariana. Labetalol (Lab), Diazóxido (Diaz), Hidralazina (Hid) e Metildopa (Met), n=número de grávidas.	29
Tabela 11 - Persistência da hipertensão grave. Labetalol (Lab), Diazóxido (Diaz), Hidralazina (Hid), n=número de grávidas.	30
Tabela 12 - Efeitos secundários nos recém-nascidos. Labetalol (Lab), Hidralazina (Hid), Nifedipina (Nif), n=número de recém-nascidos.	30
Tabela 13 - Anormalidades no ritmo cardíaco. Labetalol (Lab), Hidralazina (Hid), Nifedipina (Nif), n=número de recém-nascidos.	31
Tabela 14 - Peso médio ao nascimento. Labetalol (Lab), Hidralazina (Hid), Nifedipina (Nif), Metildopa (Met), Diazóxido (Diaz), sd=desvio padrão e n=recém-nascidos.	31
Tabela 15 - Comparação do Apgar em cada par de anti-hipertensivos utilizados na terapêutica da hipertensão durante a gravidez. Legenda: OR= <i>odds ratio</i> ; Vs= <i>versus</i> ; IC=intervalo de confiança.	33
Tabela 16 - Diplomas que validam a comparticipação de medicamentos, em doenças crônicas específicas.	63

Lista de Acrónimos

NHBPEP	<i>National High Blood Pressure Education Program</i>
JNC 7	<i>Sétimo relatório do Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i>
RCIU	Restrição no crescimento intrauterino
Pas	Pressão arterial sistólica
Pad	Pressão arterial diastólica
ARA	Antagonistas dos Recetores da Angiotensina
IECA	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
AbC	Adequados e bem Controlados
AVC	Acidente Vascular Cerebral
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets</i>
Nif	Nifedipina
Lab	Labetalol
Diaz	Diazóxido
Met	Metildopa
Hid	Hidralazina
OR	<i>odds ratio</i>
VS	<i>Versus</i>
IC	Intervalo de confiança
DT	Diretor Técnico
ANF	Associação Nacional das Farmácias
SNS	Serviço Nacional de Saúde
PT	Prontuário Terapêutico
RCM	Resumo das Caraterísticas do Medicamento

<i>Dec.-Lei</i>	Decreto de Lei
SNS	Sistema Nacional de Saúde
CEDIME	Centro de Documentação e Informação sobre Medicamentos
CEFAR	Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
PVP	Preço de venda ao público
MSRM	Medicamento(os) sujeito(os) a receita médica
MNRM	Medicamento(os) não sujeito(os) a receita médica
ADSE	Direcção-Geral de Protecção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
EUA	Estados Unidos da América
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
MTC	Mixed Treatment Comparison

PARTE A - DISSERTAÇÃO
“ANÁLISE DOS EFEITOS DO TRATAMENTO DA
HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ”

1.ENQUADRAMENTO E OBJETIVOS

A gravidez é um fenómeno fisiológico normal que geralmente ocorre sem risco para a mãe e para o feto. No entanto, algumas grávidas podem ter problemas durante a evolução da gravidez (Chaim 2008).

Durante a gravidez, ocorrem profundas mudanças na fisiologia circulatória. A resistência periférica diminui em 25%, o volume de sangue aumenta cerca de 50% até ao final do segundo trimestre, o débito cardíaco aumenta durante o primeiro trimestre da gravidez entre 35% a 50% acima dos valores normais de mulheres não grávidas (Flack et al. 2002; Garovic 2000). O fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular também estão aumentados de forma significativa. Por outro lado, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona durante a gravidez impossibilita que a Angiotensina II provoque vasoconstrição (Flack et al. 2002; Garovic 2000) (Mustafa et al. 2012). Estas alterações fisiológicas, levam a uma descida na pressão arterial diastólica de 10mmHg em comparação com as mulheres não grávidas. Normalmente, o ajuste para valores normais, acontece durante o terceiro trimestre (Flack et al. 2002) (Mustafa et al. 2012).

A hipertensão é uma das principais causas de morbilidade maternal e fetal (Matthys et al. 2004; Sambrook 2008) e corresponde à causa direta da morte de 7,1 grávidas por cada milhão (Sambrook 2008). Entre 5 a 10% de todas as gestações têm complicações provenientes dessa causa (Ahmad and Samuelsen 2012; Buchbinder et al. 2002; Flack et al. 2002; Ghanem and Movahed 2008; Lindheimer et al. 2010; Matthys et al. 2004; Roberts et al. 2003; Yucesoy et al. 2005). Segundo alguns autores trata-se da doença mais comum na gravidez e é responsável por complicar 1 gravidez em cada 10 grávidas, afetando cerca de 240000 mulheres por ano, nos Estados Unidos da América (Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). Estima-se que todos os dias, morram 192 pessoas devido à hipertensão na gravidez (Folic et al. 2008).

A prevalência das desordens da hipertensão na gravidez varia de acordo com as regiões geográficas no mundo. Por exemplo, na Suécia a prevalência é cerca de 1,5%, na Arábia Saudita atinge valores de 3,7% e no Brasil é cerca de 7,5%. Por outro lado, nos Estados Unidos a prevalência destas desordens pode atingir até o 10% (Garovic 2000; Yucesoy et al. 2005). Estas variações entre áreas geográficas podem ser atribuídas às diferenças raciais, ao *status* socioeconómico e outros parâmetros demográficos como a idade e a paridade (Yucesoy et al. 2005).

O risco de complicações associadas ao feto parece estar relacionado com o tempo de gestão, ocorrendo um aumento acima das 37 semanas de gravidez. Então, como a prevalência das desordens hipertensivas maternas aumentam com o avançar da idade gestacional, o risco de morte fetal próximo do nascimento pode dever-se, em parte, à hipertensão (Ahmad and Samuelsen 2012).

1.1 Objetivos

Este trabalho tem como objetivo principal, analisar os efeitos da terapêutica da hipertensão na gravidez. As razões que conduziram a este estudo prendem-se com a necessidade de clarificar o risco-benefício do uso de determinados grupos terapêuticos na gravidez e avaliar como estes grupos poderão ter implicações no feto e na mãe. O estudo é composto por duas componentes. A primeira consiste na análise das complicações maternas e fetais associadas ao tratamento utilizado na hipertensão durante a gravidez, e a segunda componente numa combinação dos dados dos diversos estudos existentes através de uma meta-análise. As meta-análises realizadas têm como objetivo verificar a associação entre o tipo de fármacos anti-hipertensores usados na gravidez e o risco do recém-nascido apresentar um índice de *Apgar* inferior a 7 aos 5 minutos.

Para atingir os objetivos propostos começou-se por classificar a hipertensão na gravidez no Capítulo 2 e procedeu-se ao levantamento da terapêutica farmacológica mais utilizada na gravidez no Capítulo 3. Posteriormente, no Capítulo 4 realizou-se um estudo comparativo dos efeitos adversos reportados nos artigos científicos selecionados e elaboraram-se 2 meta-análises dos mesmos artigos, com o intuito de comparar o efeito da exposição aos diversos anti-hipertensivos no recém-nascido, no que diz respeito ao *Apgar* inferior a 7 aos 5 minutos.

2.CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ

A classificação da hipertensão na gravidez não é universal. Ao longo dos anos, tem sido debatida qual a classificação que deve ser atribuída às desordens (ou síndromes) devidas à hipertensão que ocorrem na gravidez. Portanto, o desenvolvimento de definições precisas para cada síndrome hipertensiva é um dos grandes desafios do estudo da hipertensão na gravidez (Hutcheon et al. 2011; Yucesoy et al. 2005).

As diferentes síndromes hipertensivas na gravidez, podem alterar diferencialmente o tempo e o risco de morte fetal. Aprofundar conhecimentos no tipo de doença hipertensiva pode ser crucial para a prevenção dessas mortes (Ahmad and Samuelsen 2012).

A partir de 1972 criou-se o *National High Blood Pressure Education Program* (NHBPEP), programa que inclui o debate sobre a hipertensão na gravidez. Este programa, coordenado pelo *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), trata-se de um esforço de cooperação entre as agências profissionais e voluntárias de saúde, departamentos de saúde estatais e outros grupos comunitários nos Estados Unidos da América (EUA). O objetivo do *NHBPEP* prende-se com a redução do número de mortes devido à pressão arterial elevada. O grupo de trabalho que elabora os relatórios do programa recomenda que a hipertensão na gravidez seja classificada de acordo com 4 tipos, recomendação seguida de forma geral por outros autores (Anjana et al. 2010; Flack et al. 2002; Garovic 2000; Hutcheon et al. 2011; Leeman and Fontaine 2008; Lindheimer et al. 2010; Magee et al. 1999; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011; Roberts et al. 2005; Roberts et al. 2003; Valdiviezo et al. 2012; Yucesoy et al. 2005; Zamorski and Green 2001)

É de realçar que as desordens hipertensivas na gravidez (Tabela 1) constituem a principal causa de morbilidade e mortalidade materna, fetal e neonatal.

Tabela 1 - Classificação da hipertensão na gravidez (adaptado de Mustafa *et al.* 2012).

Hipertensão crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da pressão arterial depois das 20 semanas de gestação; • Hipertensão persistente por mais de 12 semanas após a gravidez.
Pré-eclâmpsia e eclampsia	<ul style="list-style-type: none"> • Aparecimento de hipertensão após metade do período da gravidez; • Proteinúria pelo menos 300mg/24horas.
Hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta	<ul style="list-style-type: none"> • Novo início de proteinúria.
Hipertensão gestacional	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão transitória que aparece após metade do período da gravidez; • A pressão arterial volta aos valores normais após o parto; • Ausência de proteinúria.

O sétimo relatório do *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation* (JNC 7) classifica, por sua vez, a hipertensão na gravidez em 5 categorias (Cuddy 2005):

1. Hipertensão crónica;

2. Pré-eclâmpsia;
3. Hipertensão gestacional;
4. Hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta;
5. Hipertensão transitória.

É importante referir que a classificação da hipertensão gestacional sofreu alterações. Era denominada anteriormente de hipertensão transitória em diversos artigos e normas (Podymow and August 2011). Mas, em conformidade com a decisão do NHBEP, a hipertensão transitória passou a integrar a categoria da hipertensão gestacional (Folic et al. 2008).

2.1 Pré-Eclâmpsia e Eclâmpsia

De forma muito geral, poder-se-á dizer que a pré-eclâmpsia consiste na hipertensão na gravidez com presença de proteinúria (Barton et al. 2001; Chen et al. 2006). A eclâmpsia corresponde à pré-eclâmpsia com a adição de convulsões (Chen et al. 2006). A eclâmpsia ocorre maioritariamente em grávidas que têm pré-eclâmpsia e estão hospitalizadas. Assim, cerca de 80% das grávidas com pré-eclâmpsia severa podem desencadear eclâmpsia. Mas, a incidência das convulsões provenientes da eclâmpsia em mulheres com pré-eclâmpsia corresponde a menos de 1% (Witlin et al. 1997). Portanto, a eclâmpsia possui os sinais da pré-eclâmpsia mas é caracterizada fundamentalmente pelas convulsões generalizadas (Anjana et al. 2010; Folic et al. 2008), por coma e pela forma abrupta como ocorre (Anjana et al. 2010). O mecanismo fisiopatológico não é conhecido, no entanto, pensa-se que essas convulsões se devem à encefalopatia hipertensiva (Zamorski and Green 2001). Ocorrem geralmente após metade do período da gravidez, durante o parto ou após o parto (Roberts et al. 2003).

A pré-eclâmpsia caracteriza-se pelo desenvolvimento de hipertensão acima de 140/90mmHg), edema e/ou proteinúria, após 20 semanas de gestação (Anjana et al. 2010; Flack et al. 2002; Folic et al. 2008; Leeman and Fontaine 2008; Magee et al. 1999; Roberts et al. 2003; Vigil-De Gracia et al. 2006). Excepcionalmente, as características da pré-eclâmpsia podem aparecer antes das 20 semanas (Anjana et al. 2010). Se a pressão arterial não for controlada, a pré-eclâmpsia pode por em perigo a vida da mulher grávida (Elhassan et al. 2002).

A nível mundial a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia são responsáveis pela morte de 50 mil grávidas por ano (Vigil-De Gracia et al. 2006), contudo nos países desenvolvidos tem sido reduzida a mortalidade associada à pré-eclâmpsia (Folic et al. 2008). É considerada por alguns autores como a pior complicação da gravidez uma vez que é mais perigosa entre as restantes categorias (Folic et al. 2008). A pré-eclâmpsia está associada a complicações graves na mãe e no feto (Lindheimer et al. 2010).

Os fatores de risco para a pré-eclâmpsia são os seguintes (Flack et al. 2002; Leeman and Fontaine 2008; Zamorski and Green 2001):

- Historial de pressão arterial elevada, antes da conceção;
- Hipertensão crónica;
- Doença renal crónica;
- Índice de massa corporal elevado;

- Idade materna superior a 40 anos;
- Mais do que uma gravidez;
- Pré-eclâmpsia presente em gravidez anterior;
- Diabetes *Mellitus* pré-gestacional.

A proteinúria distingue a pré-eclâmpsia das outras desordens. Em 24h, podem ser excretados por via urinária mais de 300mg de proteínas (Folic et al. 2008; Garovic 2000; Hutcheon et al. 2011; Roberts et al. 2003; Sibai 2003). Mulheres com pré-eclâmpsia, além de hipertensão e proteinúria podem ter outras patologias associadas, nomeadamente (Folic et al. 2008; Vigil-De Gracia et al. 2006):

- Elevação de enzimas hepáticas;
- Trombocitopenia;
- Valores elevados de ácido úrico;
- Doença neurológica;
- Restrição do crescimento intrauterino (RCIU);
- Níveis elevados de creatinina;
- Oligúria.

Tal como foi referido anteriormente, a etiologia da pré-eclâmpsia é desconhecida (Anjana et al. 2010; Hutcheon et al. 2011; Sibai 2004; Yucesoy et al. 2005), no entanto, alguns autores referem que há uma elevada probabilidade de se desenvolver pré-eclâmpsia em mulheres que descendem de mães que tiveram a doença. Existe assim, uma forte predisposição genética para o desenvolvimento desta síndrome (Sambrook 2008).

Durante a formação da placenta, a transformação das artérias espiraladas dos vasos de baixa resistência em elevada capacidade e baixa resistência, é crucial para o sucesso do apoio ao feto. A falha na transformação dessas artérias espiraladas está associada a problemas na gravidez, como a pré-eclâmpsia e a restrição no crescimento intrauterino. A transformação das artérias espiraladas é determinada pela invasão endovascular adequada de células trofoblásticas extravilosas (Figura 1) (Matjila et al. 2013; Sibai 2003; Sibai 2004).

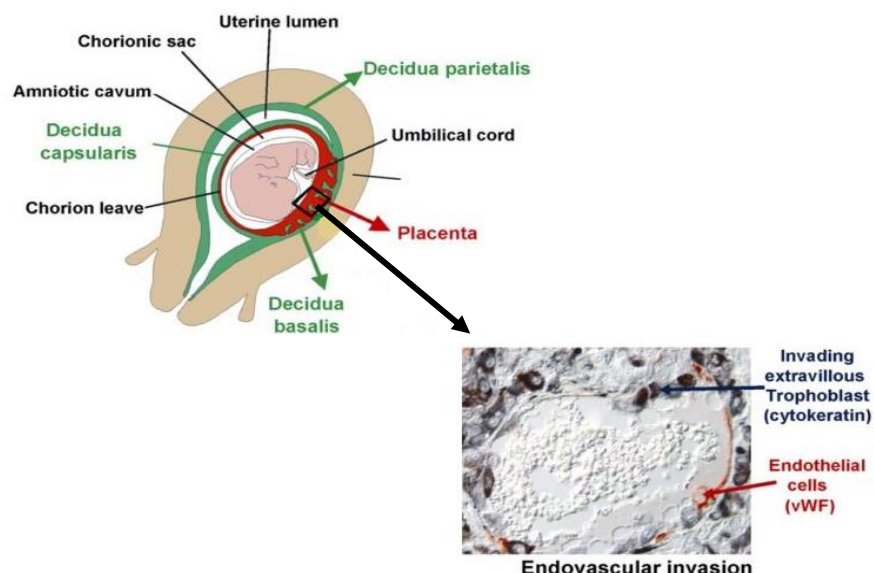


Figura 1 - Invasão endovascular (von Rango 2008).

No que diz respeito à fisiopatologia, a pré eclâmpsia é caracterizada por um desenvolvimento inadequado das artérias espiraladas do leito uteroplacentário (Figura 2) (Mustafa et al. 2012). Em consequência, a capacidade do tecido trofoblástico para produzir substâncias vasodilatadoras é prejudicada. Assim, os efeitos do sistema renina-angiotensina materno, pela angiotensina II conduzem por um lado, a um aumento da pressão sanguínea (Sambrook 2008; Valdiviezo et al. 2012) e por outro ao aumento da sensibilidade a outras substâncias vasoconstritoras, nomeadamente à endotelina (Flack et al. 2002).

O painel superior da Figura 2 mostra o início da gravidez normal, com invasão ao nível da decídua¹. O segundo painel evidencia a invasão ao nível do miométrio após a segunda onda de invasão do trofoblasto. O painel inferior mostra a implementação inadequada da restrição do crescimento intrauterino e a pré-eclâmpsia (Rodie et al. 2004).

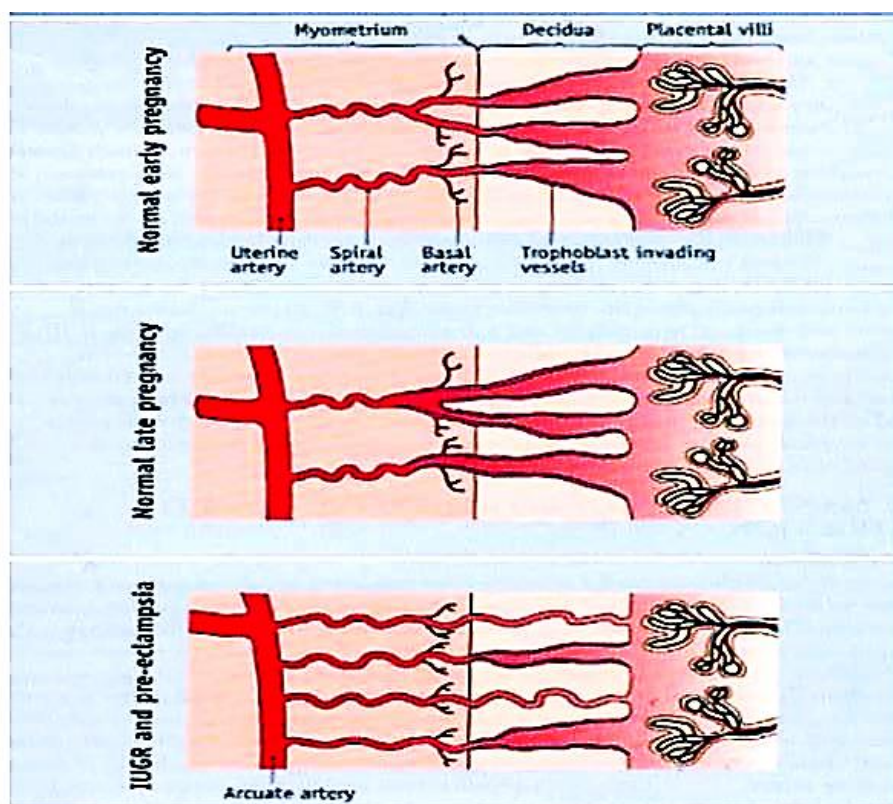


Figura 2 - Invasão pelo trofoblasto (Rodie et al. 2004).

Alguns autores consideram importantes as complicações associadas à ativação do sistema da coagulação (problemas hemorrágicos) e aos distúrbios no sistema endócrino. A hipertensão proveniente da pré-eclâmpsia pode contribuir então para hemorragias cerebrais, constituindo um aumento de possíveis complicações maternas ou fetais muito graves (Elhassan et al. 2002; Zamorski and Green 2001). A estas complicações acrescem outras alterações reportadas por vários

¹ Camada mucosa uterina chamada "**decidua**" durante a gravidez von Rango U (2008) Fetal tolerance in human pregnancy--a crucial balance between acceptance and limitation of trophoblast invasion. Immunology letters 115(1):21-32.

autores, nomeadamente: a isquemia da placenta, problemas renais, problemas hepáticos e cerebrais (Elhassan et al. 2002; Zamorski and Green 2001).

A trombocitopenia está associada à agregação plaquetária e à deposição em locais de lesão endotelial. O fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular e o *clearance* de ácido úrico estão reduzidos. As lesões no fígado são identificadas por enzimas séricas elevadas como a aminotransferase e a lactato desidrogenase, ou pela presença da síndrome **HELLP** (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*) (Flack et al. 2002; Garovic 2012; Yucesoy et al. 2005). Esta síndrome caracteriza-se pela presença de edema, proteinúria e hipertensão (Geary 1997; Sibai 2004). Trata-se de uma síndrome rara, embora a sua incidência chegue aos 20% quando há pré-eclâmpsia grave (Geary 1997).

As alterações que ocorrem na placenta são responsáveis por atrasar o crescimento intra-uterino. A condição afeta principalmente o bem-estar fetal através do atraso no crescimento, podendo ocorrer parto prematuro, baixo peso ao nascimento e/ou morte perinatal (Mustafa et al. 2012; Roberts et al. 2003). O aumento da morbilidade e da mortalidade infantil associadas às complicações que advêm da pré-eclâmpsia levam a que se recorra ao parto prematuro para evitar consequências para a mãe e para o feto. O parto prematuro está associado a maiores taxas de morte e à incapacidade neurológica a longo prazo, sendo que 15% de todos os partos prematuros provêm das complicações da pré-eclâmpsia (Roberts et al. 2003).

Em suma, poder-se-á dizer que a pré-eclâmpsia consiste num processo com má perfusão placentária e numa doença sistémica que pode envolver múltiplos sistemas orgânicos (Anjana et al. 2010; Hutcheon et al. 2011; Mustafa et al. 2012).

2.2 Hipertensão Crónica

A definição de hipertensão crónica não é consensual. Os diversos autores não concordam em todos os pontos de definição. De forma muito geral, a hipertensão crónica diz respeito à pressão arterial elevada na grávida, antes da gravidez (Roberts et al. 2003). Mais concretamente, é definida como a pressão arterial igual ou superior a 140/90mmHg antes das 20 semanas de gravidez (Flack et al. 2002; Folic et al. 2008; Hutcheon et al. 2011; Magee et al. 1999; Orbach et al. 2013; Podymow and August 2011; Roberts et al. 2005). A hipertensão crónica é também por vezes definida como a pressão arterial igual ou superior a 140/90mmHg que persiste para além de 12 semanas após o parto (Hutcheon et al. 2011; Leeman and Fontaine 2008; Orbach et al. 2013). Outra possível definição é: doença hipertensiva crónica que tem presente a hipertensão proveniente de qualquer causa, antes ou depois da 20ª semana de gravidez (Anjana et al. 2010).

A hipertensão crónica complica cerca de 5% das gestações (Mustafa et al. 2012; Su et al. 2013; Vigil-De Gracia et al. 2003). Pensa-se que num futuro próximo, cerca de 15% das mulheres grávidas vão ter hipertensão pré-existente (Roberts et al. 2003). A etiologia da hipertensão crónica é, em grande parte, proveniente da hipertensão essencial² (Podymow and August 2011).

² **Hipertensão essencial** - Hipertensão primária ou idiopática é definida como pressão arterial elevada em que as causas secundárias não estão presentes. Corresponde a 95% de todos os casos de hipertensão

O diagnóstico de hipertensão crónica contempla dois fatores:

1. historial de hipertensão antes da gravidez;
2. elevações persistentes da pressão arterial de pelo menos 140/90mmHg antes da 20ª semana de gestação (Vigil-De Gracia et al. 2006).

A hipertensão crónica é responsável por um aumento da morbilidade neonatal e maternal (Roberts et al. 2003; Velentgas et al. 1994). As grávidas com as seguintes co-morbilidades, têm um elevado risco de complicações na gravidez e no feto (Mustafa et al. 2012; Zamorski and Green 2001):

- a) Doença renal subjacente;
- b) Hipertensão secundária;
- c) Lesões em órgãos-alvo (por exemplo: disfunção ventricular e retinopatia);
- d) Idade materna superior a 40 anos;
- e) Doença microvascular;
- f) Historial de acidente vascular cerebral;
- g) Perda perinatal anterior;
- h) Diabetes.

A hipertensão crónica pode ser classificada em diversos estágios de acordo com o grau de severidade da hipertensão. A atribuição de estágios graduais permite fazer um diagnóstico mais pormenorizado, embora também aqui, os dois órgãos JNC7 e NHBPEP diverjam (Tabela 2) (Podymow and August 2011).

Tabela 2 - Classificação dos estágios de pressão arterial: comparação do JNC-7 com o NHBPEP (*adaptado de Podymow, et al. 2011*).

JNC-7: Classificação da pressão arterial em mulheres não grávidas, mmHg.	NHBPEP: Classificação da pressão arterial em mulheres grávidas, mmHg.
Normal: Pas ≤ 120 e Pad ≥ 80	Normal/aceitável na gravidez: Pas ≤ 140 e Pad ≤ 90
Pré-hipertensão: Pas 120-139 ou Pad 80-89	Pressão arterial leve: Pas 140-150 ou Pad 90-109
Estágio 1 de Hipertensão: Pas 140-159 ou Pad 90-99	
Estágio 2 de Hipertensão: Pas 160-179 ou Pad 100-110	Pressão arterial grave: Pas ≥160 ou Pad ≥110
Estágio 3 de Hipertensão: Pas 180-209 ou Pad 110-119	

(Carretero OA, Oparil S (2000) Essential hypertension. Part I: definition and etiology. Circulation 101(3):329-33500).

A hipertensão crónica é mais frequente em mulheres com idade materna avançada. Relativamente às mulheres em idade fértil que têm hipertensão no estágio 1 sem danos em órgãos-alvo (i.e. rim, cérebro) poderão ter uma gravidez sem riscos, mas têm maior risco de ter pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crónica (Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). O risco de complicações na gravidez, e possível morte fetal, está associado ao estágio 3 de hipertensão, onde 50% dos fetos poderão perecer (Flack et al. 2002).

Note-se que a maioria das mulheres com hipertensão crónica tem hipertensão leve (≤ 105 mmHg - pressão diastólica) (Lindheimer et al. 2010).

A elevada pressão arterial presente na hipertensão crónica é considerada secundária quando está associada a diversas causas, como tumores endócrinos, estenose da artéria renal e doença renal. O feocromocitoma, embora raro, pode estar presente durante a gravidez e é fatal quando não é detetado. A síndrome de Cushing também não é comum entre as grávidas com hipertensão mas, têm surgido alguns casos que se podem associar à exacerbação da hipertensão durante a gravidez e a complicações associadas ao feto (Anjana et al. 2010; Lindheimer et al. 2010).

Os recém-nascidos provenientes de mulheres com hipertensão crónica têm um peso e tamanho inferior aos recém-nascidos que provêm de mulheres normotensas (Velentgas et al. 1994).

2.3 Hipertensão Gestacional

A hipertensão gestacional é caracterizada pela elevação da pressão arterial acima de 140/90mmHg (Folic et al. 2008; Sibai 2003). Para Anjana *et al.* a hipertensão gestacional consiste num aumento sustentado da pressão arterial acima de 140/90mmHg pelo menos em duas ocasiões separadas por 4 ou mais horas (Anjana et al. 2010).

Esta desordem está presente em cerca de 6% de todas as gestações (Mustafa et al. 2012). Tal como foi referido anteriormente, a hipertensão gestacional era denominada de hipertensão transitória por alguns autores (Folic et al. 2008; Garovic 2000; Lindheimer et al. 2010; Podymow and August 2011). A hipertensão gestacional substitui também o termo hipertensão induzida pela gravidez (Leeman and Fontaine 2008).

Geralmente, está presente na última metade do período gestacional (Garovic 2000; Lindheimer et al. 2010) ou após as 20 semanas de gestação (Anjana et al. 2010; Chen et al. 2006; Folic et al. 2008; Hutcheon et al. 2011; Leeman and Fontaine 2008; Mustafa et al. 2012). A proteinúria não está presente nesta categoria (Anjana et al. 2010; Flack et al. 2002; Folic et al. 2008; Garovic 2000; Leeman and Fontaine 2008; Lindheimer et al. 2010; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011; Roberts et al. 2003; Vigil-De Gracia et al. 2006; Zamorski and Green 2001).

A causa da hipertensão gestacional também não é clara embora se pense que está relacionada com a predisposição para desenvolver hipertensão essencial. Após o parto, geralmente a pressão arterial volta ao normal num período até 12 semanas (Flack et al. 2002; Folic et al. 2008; Hutcheon et al. 2011; Lindheimer et al. 2010; Roberts et al. 2003). Se durante 3 meses após

o parto a pressão arterial não baixar até 140/90mmHg, deverá ser diagnosticada hipertensão crónica (Podymow and August 2011).

Ocasionalmente, mulheres com hipertensão gestacional podem permanecer hipertensas após o parto. Estas mulheres provavelmente têm hipertensão crónica pré-existente que foi ocultada no início da gravidez por vasodilatação fisiológica (Podymow and August 2011; Roberts et al. 2003).

Por vezes é difícil identificar o tipo de desordem. A pressão arterial elevada durante a gravidez pode dever-se à pré-eclâmpsia, hipertensão crónica ou há hipertensão gestacional (Leeman and Fontaine 2008; Podymow and August 2011). Segundo alguns autores o diagnóstico consiste na análise dos valores de pressão arterial. Se a pressão arterial diminuir após o parto, trata-se de hipertensão gestacional (Podymow and August 2011).

As grávidas com hipertensão gestacional podem estar em risco de desenvolver pré-eclâmpsia (Hutcheon et al. 2011; Leeman and Fontaine 2008; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). Cerca de 15 a 45% das mulheres podem progredir para pré-eclâmpsia se a hipertensão gestacional estiver presente após a 24ª semana (Leeman and Fontaine 2008; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). No entanto, a progressão para pré-eclâmpsia é mais provável em mulheres com hipertensão gestacional precoce, com historial de aborto espontâneo ou com registo de hipertensão em gravidez anterior (Podymow and August 2011). *Magee et al.*, consideram que a hipertensão gestacional é uma manifestação precoce da pré-eclâmpsia (Magee et al. 1999).

Apesar de que os 4 tipos de hipertensão na gravidez levam a complicações maternas e fetais, a pré-eclâmpsia e hipertensão severa (Tabela 3) estão associadas a um maior risco materno e fetal (Podymow and August 2011).

O tipo de parto é condicionado pela complexidade da hipertensão gestacional. Se estiver presente uma hipertensão gestacional leve há uma redução na probabilidade do nascimento ser por cesariana. Por outro lado, as mulheres que progridem para um estágio de hipertensão gestacional mais severa têm mais problemas relacionados com o feto do que grávidas com pré-eclâmpsia leve. Estes problemas estão muito associados à morte fetal (Anjana et al. 2010; Hutcheon et al. 2011; Leeman and Fontaine 2008).

Os riscos associados à hipertensão gestacional incluem descolamento prematuro da placenta, danos em órgãos-alvo, restrição no crescimento do feto e parto prematuro (Podymow and August 2011).

2.4 Hipertensão Crónica com Pré-Eclâmpsia sobreposta

Poder-se-á definir a hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta como uma condição de hipertensão com pressão arterial superior a 140/90mmHg, estando neste caso também presente a proteinúria (Folic et al. 2008). Tem um prognóstico pior do que uma destas desordens individuais. Esta desordem pode causar complicações maternas e fetais muito graves (Flack et al. 2002).

A pré-eclâmpsia sobreposta complica aproximadamente cerca de 25% a 30% das gestações em mulheres com hipertensão crónica (Garovic 2012; Mustafa et al. 2012; Vigil-De Gracia et al. 2003). Por vezes torna-se difícil distinguir a exacerbação da hipertensão crónica da hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta (Flack et al. 2002).

Alguns autores consideram que o diagnóstico da presença de pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crónica constitui um desafio (Zamorski and Green 2001). De uma forma geral, a hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta é diagnosticada quando a grávida com hipertensão crónica apresenta características sistémicas típicas da pré-eclâmpsia (Hutcheon et al. 2011). Nomeadamente a proteinúria (mais de 2g por 24h), a trombocitopenia, a creatinina (mais de 110 μ M) e também aumento das enzimas hepáticas (Cuddy 2005; Flack et al. 2002; Folic et al. 2008; Hutcheon et al. 2011; Zamorski and Green 2001). É importante ter em conta que a pressão arterial maior que 160/110mmHg ou aumentos abruptos após um período estável de pressão arterial constituem também características deste tipo de hipertensão (Cuddy 2005; Zamorski and Green 2001).

A taxa de sobrevivência neonatal resultante de grávidas com hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta é de 93% (Vigil-De Gracia et al. 2003).

3. TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ

O uso de medicamentos durante a gravidez representa um risco muito elevado para a mãe e para o feto (Andrade et al. 2004; Su et al. 2013) e as metas para o tratamento diferem das da população em geral (Garovic 2000). Tanto os prescritores como as grávidas, não têm conhecimento sobre a segurança dos fármacos na gravidez. Face a isto, as entidades responsáveis têm apelado à contenção na prescrição de fármacos às grávidas. A escassez de informação relativa à prescrição de fármacos e ao seu risco-benefício tem contribuído para um insucesso na terapêutica da hipertensão na gravidez. Segundo Andrade *et al.*, 18% das mulheres tomam pelo menos um medicamento durante a gravidez com efeitos fetais nocivos comprovados (Andrade et al. 2004).

A maioria das mulheres hipertensas em idade fértil tem hipertensão de fase I e II (pressão sanguínea sistólica de 140-179mmHg ou pressão arterial diastólica de 90 e 109 mm Hg), sem danos em órgãos-alvo, como o cérebro e o rim (Zamorski and Green 2001).

No que diz respeito ao tratamento da hipertensão na gravidez, os fármacos anti-hipertensores podem ser evitados desde que as doentes permaneçam com uma pressão arterial sistólica inferior a 150-160mmHg e uma pressão diastólica inferior a 100-110mmHg (Zamorski and Green 2001).

O tratamento não-farmacológico da hipertensão durante gravidez foca-se em dois fatores: descanso e dieta. No que diz respeito ao descanso, a grávida deve deitar-se na posição lateral esquerda, desta forma, haverá uma menor compressão da veia cava no coração e isso poderá trazer alguns benefícios, como (Anjana et al. 2010):

- Aumentar a diurese do fluxo sanguíneo renal;
- Aumentar o fluxo sanguíneo uterino, melhorando a perfusão placentária;
- Reduzir a pressão sanguínea.

Em relação à dieta, esta deverá basear-se numa quantidade adequada de proteína. Não sendo necessário retirar o sal da comida, embora o total de calorias diária não deve exceder às 1600 cal/dia (Anjana et al. 2010).

A necessidade de terapia anti-hipertensiva e a seleção dos fármacos, durante a gravidez, deve ser sempre feita tendo em conta a relação risco-benefício para a mulher (Folic et al. 2008).

Devido à falta de estudos clínicos em mulheres grávidas, no que diz respeito à teratogenicidade dos anti-hipertensivos e a outros efeitos adversos para o feto ou recém-nascido, existem algumas controvérsias relativamente à toma destes medicamentos (Bolte et al. 2001; Flack et al. 2002; Folic et al. 2008; Lindheimer et al. 2010; Wide-Svensson et al. 1995). Os fármacos teratogénicos podem ser tóxicos para o feto ou embrião em desenvolvimento e causar danos, como malformações estruturais e anomalias funcionais (Kulaga et al. 2009).

Os problemas éticos provenientes do tratamento de doenças em populações de risco levam a que o volume de dados disponível sobre o risco da terapêutica seja proveniente, na maior parte, de estudos retrospectivos (Ghanem and Movahed 2008). Existe então, um baixo número de estudos

clínicos que permitam constituir uma base para a escolha de um fármaco em detrimento de outro (Mustafa et al. 2012).

A mortalidade perinatal ou o uso de um placebo como controlo não é ético na maioria dos estudos de anti-hipertensivos na gravidez. Deste modo, os investigadores que realizam os ensaios clínicos favorecem a utilização de medicamentos mais antigos e potencialmente mais seguros do que a utilização de medicamentos mais recentes e que ainda não têm muita informação disponível (Ghanem and Movahed 2008).

No sentido de orientar o uso seguro de fármacos durante a gravidez, a FDA (*Food and drug administration*) analisa os dados de humanos e de animais e atribui-lhes classificações tendo em conta o risco da exposição ao fármaco para o feto (Bolte et al. 2001; Podymow and August 2011).

A FDA classifica os medicamentos através das categorias **A, B, C, D e X** (Tabela 3) (Bolte et al. 2001; Ghanem and Movahed 2008; Wen et al. 2008). As categorias de gravidez são muitas vezes vistas como um sistema de classificação, onde o risco aumenta da menor categoria (A) para a maior categoria (X). As considerações de risco-benefício que definem as categorias C, D e X nem sempre são apreciadas pelos prescritores (Feibus 2008).

Tabela 3 - Classificação dos fármacos, segundo a FDA (*adaptado* de Feibus, 2008).

A	Estudos adequados e bem controlados (AbC) em mulheres grávidas. Não se conseguiu demonstrar o risco para o feto, no primeiro trimestre da gravidez (e não existe evidência de um risco em trimestres posteriores).
B	Estudos em reprodução animal não conseguiram demonstrar um risco para o feto; e não há estudos AbC em mulheres grávidas, ou estudos em animais demonstram um risco; e estudos AbC em mulheres grávidas não foram realizados durante o primeiro trimestre (e não há nenhuma evidência de risco em trimestres posteriores).
C	Estudos de reprodução animal têm demonstrado um efeito adverso sobre o feto, não há estudos AbC em humanos; e os benefícios do uso do fármaco em mulheres grávidas podem ser aceitáveis, apesar de seus riscos potenciais. Ou estudos em animais não foram realizados e não existem estudos em seres humanos (AbC).
D	Há evidência positiva de risco fetal humano com base em dados a partir da experiência de reações adversas ou estudos de investigação ou de comercialização em seres humanos, mas os benefícios potenciais da utilização do fármaco em mulheres grávidas pode ser aceitável, apesar de seus riscos potenciais (por exemplo, se o fármaco é necessário numa situação de perigo de vida ou doença grave para a qual os fármacos mais seguros não podem ser utilizados ou são ineficazes).
X	Estudos em animais ou seres humanos demonstraram anormalidades fetais ou há evidência positiva de risco fetal baseado em notificações de reações adversas; e os riscos do uso do fármaco numa mulher grávida superam claramente qualquer benefício possível.

Segundo Bolte *et al.*, existem outros sistemas de classificação possivelmente credíveis, nomeadamente, o sistema de classificação sueco que atribui fatores de risco para a utilização de

fármacos na gravidez, caracterizados pelas letras A, B1, B2, B3, C e D. Este sistema também atribui uma classificação específica para os fatores de risco que dizem respeito à utilização de fármacos na lactação (Bolte et al. 2001).

A maioria dos fármacos anti-hipertensivos administrados na gravidez pertence à categoria C do sistema de classificação da FDA (Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). A categoria C resume-se na seguinte definição: ***“os estudos em humanos são escassos e os estudos em animais são positivos para o risco fetal”***. Diversos autores afirmam que os fármacos pertencentes à categoria C devem apenas ser administrados se os benefícios justificarem os riscos para o feto e afirmam que não devem ser considerados como isentos de riscos para o feto (Podymow and August 2011).

O principal objetivo do tratamento da hipertensão em mulheres grávidas consiste na proteção da grávida, desde o início do desenvolvimento de complicações agudas e durante ou imediatamente após a gravidez (Ghanem and Movahed 2008; Su et al. 2013). Mais ainda, consiste em manter a pressão arterial média materna inferior a 150mmHg (Sambrook 2008).

A terapia farmacológica está indicada quando a pressão arterial diastólica se situa entre 100 a 110mmHg, também quando a pressão arterial sistólica se situa entre 150 a 160mmHg e quando há presença de lesões em órgãos-alvo (Ghanem and Movahed 2008). Relativamente à presença de desordens, a terapia farmacológica justifica-se quando a pré-eclâmpsia está sobreposta à hipertensão crônica, quando os riscos para o feto incluem a morte perinatal, restrição no crescimento intrauterino, hipoxia e parto prematuro (Bolte et al. 2001; Su et al. 2013).

A exposição a fármacos pode trazer consequências para a mãe e para o feto, portanto, deve existir um equilíbrio entre os efeitos maternos a curto prazo e possíveis consequências a longo prazo no recém-nascido (Bolte et al. 2001). Os riscos maternos estão relacionados com um descolamento prematuro da placenta, com danos em órgãos-alvo, com acidente vascular cerebral e também com a morte (Bolte et al. 2001). Os efeitos anti-hipertensivos sobre o feto podem incluir a diminuição da perfusão uteroplacentária ou podem ter influência sobre a circulação cardiovascular fetal (Su et al. 2013).

As entidades internacionais responsáveis pelas recomendações para a pressão arterial, têm divergido relativamente ao início da terapia anti-hipertensiva. Por exemplo, nos Estados Unidos é recomendado iniciar a terapia quando a pressão arterial excede os 160/105mmHg. Por outro lado, no Canadá, é recomendada a normalização da pressão arterial de 140-150/90-97mmHg para um objetivo terapêutico de 80-89mmHg de pressão arterial diastólica. Existem diversas opiniões e o início da terapêutica farmacológica na hipertensão na gravidez não é consensual (Tabela 4), contudo é importante realçar que os dados definitivos e completos sobre as metas seguras para o tratamento da pressão arterial em mulheres grávidas com hipertensão são escassos. Dever-se-á portanto, seguir as diretrizes e as revisões que recomendam a introdução do tratamento anti-hipertensivo com os valores da pressão arterial entre 140-155/90-105mmHg (Folic et al. 2008). Existe a evidência de que o uso de anti-hipertensivos na gravidez é benéfico (Bolte et al. 2001; Su et al. 2013) e o tratamento evita danos vasculares devido à elevação da pressão arterial sem causar redução excessiva da pressão arterial que afetaria gravemente a perfusão uteroplacentária. O fármaco ideal para a hipertensão na gravidez deve ser potente e seguro, deve atuar

rapidamente e ser facilmente controlável, sem efeitos secundários maternos ou fetais (Bolte et al. 2001; Garovic 2000).

Tabela 4 - Níveis de pressão arterial em que o início do tratamento anti-hipertensivo é aconselhado, segundo os organismos de vários países (*adaptado* de Bolte, et al. 2001). *NHBPEP*; Canadian Hypertension Society (*CHS*); Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy Consensus (*ASSHP*); Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (*NVOG*); Pressão arterial diastólica (Pad); Pressão arterial sistólica (Pas).

Início do Tratamento	
NHBPEP	Pad>104mmHg
CHS	Pas>69mmHg ou Pad>109mmHg
ASSHP	Pas>169mmHg ou Pad>114mmHg
NVOG	Pad>110mmHg

Existe um amplo espectro de agentes anti-hipertensivos que constituem a chave para o sucesso da terapêutica farmacológica da hipertensão na gravidez (Folic et al. 2008). A escolha de um fármaco anti-hipertensivo para a gravidez deve ter em conta o tempo da gestação (Tabela 5) de modo a não condicionar a segurança fetal (Garovic 2000; Sambrook 2008). É importante salientar que os fármacos administrados durante o primeiro trimestre da gravidez podem ter efeitos teratogénicos e aumentar a incidência de malformações após exposição. O período de maior risco é a partir da 3ª até à 10ª semana de gravidez. Além disso, os medicamentos administrados durante o segundo e o terceiro trimestre podem ter consequências para o crescimento e desenvolvimento do feto, enquanto que os utilizados próximos do nascimento podem condicionar o parto ou despoletar efeitos adversos no recém-nascido (Sambrook 2008).

Tabela 5 - Medicamentos anti-hipertensivos utilizados na terapêutica da hipertensão na gravidez, *adaptado* de Anjana et al. 2010.

<i>Fármaco</i>	<i>Classe</i>	<i>Comentários e riscos</i>
<i>metildopa</i>	Agonista central	<ul style="list-style-type: none"> Fármaco escolhido pelo NHBPEP.
<i>hidralazina</i>	Vasodilatador direto	<ul style="list-style-type: none"> Diminui a resistência sistémica através da ação direta da vasodilatação das arteríolas.
<i>labetalol</i>	Antagonista adrenérgicos α e β	<p>Os antagonistas β podem ser associados a:</p> <ul style="list-style-type: none"> Restrição do crescimento intrauterino (RCIU); Reduz os sintomas da hipoglicémia aguda e oculta os sinais de hipotireoidismo; Utilização cuidada em doentes com função hepática debilitada;
<i>furosemida</i> <i>hidroclorotiazida</i>	Diuréticos	<ul style="list-style-type: none"> Podem reduzir o fluxo sanguíneo uterino. Previnem o aumento da expansão do volume fisiológico normal, durante a gravidez.

O tratamento da hipertensão na gravidez varia entre as gestações. Se a hipertensão anteceder a gravidez, o tratamento deverá incidir na redução do risco de desenvolvimento da

hipertensão grave embora não protege do desenvolvimento de pré-eclâmpsia sobreposta (Sambrook 2008).

A hipertensão grave (pressão arterial sistólica superior a 160mmHg e/ou pressão arterial diastólica superior a 110mmHg) durante a gravidez, representa um risco muito sério para a saúde da mulher grávida (Aali and Nejad 2002). Por outro lado, a hipertensão leve a moderada (pressão arterial entre 140/90mmHg e 169/109mmHg) está associada a um menor risco materno (Folic et al. 2008). No tratamento da hipertensão leve a moderada na gravidez, o tratamento de 1ª linha é, geralmente, a metildopa (Sambrook 2008; Zamorski and Green 2001). O tratamento de segunda linha inclui a hidralazina e nifedipina. Quanto ao tratamento de terceira-linha indicado por *Sambrook*, este inclui os antagonistas seletivos α_1 adrenérgicos, como por exemplo a prazosina (Sambrook 2008). Podem ser utilizados também os antagonistas- β adrenérgicos - atenolol e labetalol. O uso de anti-hipertensivos na hipertensão leve e moderada na gravidez ainda é controverso (Folic et al. 2008). Neste caso, quando a terapêutica é controversa, deve ter-se em conta a escolha do medicamento e a relação do início do tratamento com o tempo de gravidez. Por outro lado, alguns autores admitem que com o tratamento da hipertensão leve a moderada se diminui o risco de desenvolver hipertensão grave (Folic et al. 2008). A gestão da hipertensão aguda grave durante a gravidez pode envolver a administração intravenosa de hidralazina ou labetalol (Sambrook 2008). A maioria dos obstetras considera o tratamento anti-hipertensivo neste estágio como crucial, devido ao elevado risco de acidente vascular cerebral (AVC) (Folic et al. 2008). A utilização de diuréticos para a pré-eclâmpsia grave pode ser perigosa, devido à presença de um estado de depleção intravascular inerente a este estágio. Os diuréticos devem ser usados apenas na gravidez para tratar a insuficiência cardíaca e o edema pulmonar. A oligúria está presente na pré-eclâmpsia portanto, se forem utilizados diuréticos na terapêutica deverá ser feita uma monitorização do equilíbrio eletrolítico (Sambrook 2008).

Diagnosticar corretamente a síndrome e a gravidade da hipertensão na gravidez é crucial para escolher uma terapêutica adequada, constituindo desta forma, o primeiro princípio do tratamento da hipertensão na gravidez. O segundo princípio, e talvez o mais importante, consiste em compreender a potencial vulnerabilidade do feto ao tratamento aplicado à mãe (Mustafa et al. 2012).

3.1 Terapêutica Farmacológica

Todos os distúrbios hipertensivos da gravidez estão associados ao aumento do risco materno e perinatal, mas a relação entre o risco-benefício do uso de qualquer agente anti-hipertensivo na gravidez ainda não foi completamente definido (Folic et al. 2008). As opções farmacológicas na gravidez são limitadas, devido aos potenciais efeitos teratogénicos e à falta de ensaios clínicos aleatorizados em mulheres grávidas. Muitos estudos iniciaram a terapia farmacológica anti-hipertensiva após as 20 semanas de gravidez, depois do maior risco de deformação fetal já ter passado (Flack et al. 2002).

Um dos assuntos que reuniu consenso nos últimos anos, foi o tratamento obrigatório em mulheres com hipertensão grave, a fim de diminuir os riscos associados de: eclâmpsia, acidente

vascular cerebral (AVC) ou morte. A partir de uma ampla gama de anti-hipertensivos, os fármacos que reúnem maior consenso são (Flack et al. 2002) (Folic et al. 2008):

- metildopa;
- labetalol;
- nifedipina;
- hidralazina.

As mulheres hipertensas que pretendem engravidar devem alterar a terapêutica anti-hipertensiva, antes da concepção, para medicamentos mais seguros, como, por exemplo, a metildopa ou os bloqueadores- β_1 (Cuddy 2005). Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA) devem ser interrompidos antes da concepção ou logo que a gravidez se confirme (Garovic 2000) (Folic et al. 2008) (Cuddy 2005) e devem ser evitados em todos os trimestres da gravidez (Folic et al. 2008). As razões da contra indicação destes grupos farmacológicos no controlo da hipertensão na gravidez, prendem-se com a restrição do crescimento fetal, insuficiência renal/neonatal e morte neonatal (Flack et al. 2002) e teratogenicidade (Garovic 2000).

3.1.1 Adrenérgicos- α centrais e periféricos

Os agentes que atuam no sistema nervoso central são a metildopa e a clonidina (Ghanem and Movahed 2008; Mustafa et al. 2012). Estes dois fármacos são comparáveis no que diz respeito à segurança e eficácia (Mustafa et al. 2012). Estimulam os recetores adrenérgicos- α_2 e/ou os recetores imadazolina nos neurónios adrenérgicos e conduzem a uma redução do efluxo simpático. Tal como acontece com alguns vasodilatadores, o aumento das doses ou o uso crónico pode levar à retenção de sal e água, e posteriormente a uma neutralização dos seus efeitos hipotensores. Assim, pode ser necessária a adição de diuréticos para restaurar o controlo da pressão arterial (Ghanem and Movahed 2008).

A nível periférico, os antagonistas seletivos- α_1 como a doxazosina, terazosina e a prazosina, causam vasodilatação devido ao bloqueio da ligação da norepinefrina nos recetores do músculo liso (Ghanem and Movahed 2008).

A metildopa é amplamente utilizado no tratamento da hipertensão arterial durante a gravidez e é o anti-hipertensivo mais estudado (Bolte et al. 2001; el-Qarmalawi et al. 1995; Elhassan et al. 2002; Flack et al. 2002; Garovic 2000; Ghanem and Movahed 2008; Podymow and August 2011), sendo considerado pela maioria dos autores como o fármaco de escolha para o tratamento da hipertensão na gravidez (Elhassan et al. 2002; Ghanem and Movahed 2008; Mustafa et al. 2012; Orbach et al. 2013).

A metildopa é um pró-fármaco de ação central, que é metabolizado a α -metilnoradrenalina (Figura 3), que atua como antagonista α_2 no tronco cerebral (Bolte et al. 2001; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011; Sambrook 2008).

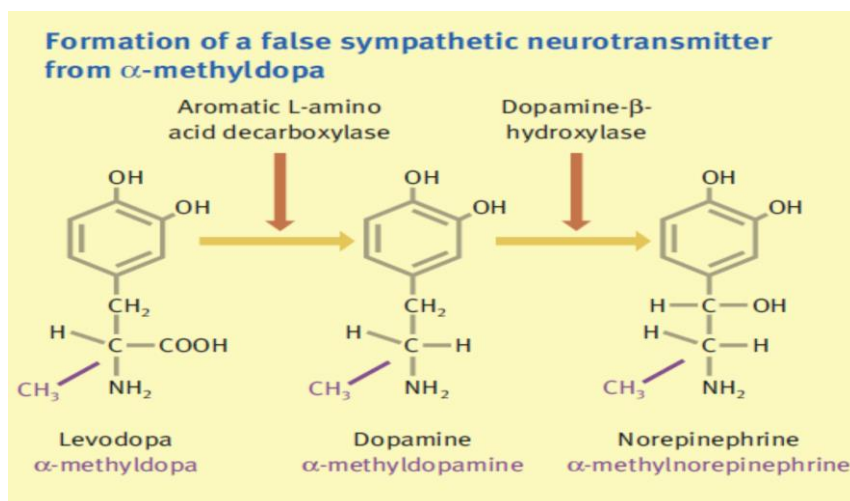


Figura 3- Formação do α -metilnoradrenalina (Sambrook 2008).

A α -metilnorepinefrina é retida nas vesículas de armazenamento e pode ser libertada para a fenda sináptica. Quando este falso neurotransmissor é libertado para o terminal nervoso provoca um *feedback* positivo, o que leva à inibição da libertação de noradrenalina. Assim, a neurotransmissão através da noradrenalina é inibida (Sambrook 2008). Esta inibição da neurotransmissão ocorre nos centros medulares que são responsáveis por regular a pressão arterial, diminuindo efeito do sistema simpático no coração e nos vasos sanguíneos (Sambrook 2008). Desta forma, a metildopa reduz a resistência vascular sistémica sem causar alterações fisiológicas significativas na frequência cardíaca ou débito cardíaco. A metildopa é eficaz na hipertensão ligeira a moderada (Podymow and August 2011) e evita a progressão para a hipertensão grave na gravidez (Mustafa et al. 2012), mas não é eficaz, nem recomendada, em monoterapia na hipertensão grave durante a gravidez (Bolte et al. 2001). O controlo da pressão sanguínea é gradual, ao longo de 6 a 8 horas devido ao mecanismo de ação indireta (Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). Os estudos prospetivos realizados ao longo dos últimos 40 anos, comparando a metildopa com placebo e/ou outros fármacos, permitiram diversas conclusões positivas. Estas conclusões revelam que a metildopa não é teratogénica, não prejudica a hemodinâmica uteroplacentária ou fetal e não altera o bem-estar fetal (Elhassan et al. 2002; Podymow and August 2011). O peso ao nascimento dos recém-nascidos de mulheres tratadas com metildopa também não tem alterações comparativamente com o de recém-nascidos provenientes de mulheres que tomaram placebo (Podymow and August 2011).

Os efeitos adversos típicos dos agonistas centrais α_2 (ou que provocam diminuição do tónus simpático periférico) são a diminuição do estado de alerta mental, o prejuízo do sono e na condução e uma sensação de fadiga ou depressão. Segundo diferentes autores pode ocorrer também uma diminuição da salivação e um aumento da atividade das enzimas hepáticas (Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). Assim, por exemplo, a clonidina foi referenciada por Mustafa et al., como sendo um fármaco que provoca uma perturbação excessiva do sono em recém-nascidos expostos ao fármaco (Mustafa et al. 2012).

3.1.2 Vasodilatadores diretos

Os vasodilatadores diretos mais utilizados na hipertensão durante a gravidez, são a hidralazina e o diazóxido, sendo no passado a hidralazina que era o fármaco de eleição no tratamento da pré-eclâmpsia grave (Bolte et al. 2001).

A hidralazina atua relaxando seletivamente o músculo liso das artérias causando uma redução da resistência vascular periférica total (Bolte et al. 2001; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011; Sambrook 2008). O seu mecanismo de ação é ainda desconhecido, embora parece que pode interferir com o segundo mensageiro intracelular *inositol trisphosphate (IP3)* e desta forma reduzir a libertação de iões cálcio a partir do retículo endoplasmático das células do músculo liso vascular (Sambrook 2008).

A hidralazina é muito utilizada no controlo urgente da hipertensão grave devido à diminuição rápida da pressão arterial (Bolte et al. 2001; Flack et al. 2002; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). Por outro lado, esta diminuição repentina da pressão arterial, pode afetar o fluxo sanguíneo uteroplacentário e causar *stress* fetal (Aali and Nejad 2002; Flack et al. 2002), embora haja autores que consideram a hidralazina como um fármaco de sucesso no tratamento da hipertensão crónica no segundo e terceiro trimestres (Flack et al. 2002; Podymow and August 2011). A hidralazina tem sido menos utilizada no tratamento da hipertensão grave, quando comparada com o labetalol ou nifedipina, provavelmente devido aos seus efeitos adversos maternos e perinatais (Bolte et al. 2001; Podymow and August 2011). É considerado o agente de terceira linha no controlo da hipertensão refratária (Mustafa et al. 2012).

Os efeitos adversos da hidralazina estão relacionados com a vasodilatação excessiva ou ativação simpática reflexa e incluem náuseas, rubor, palpitações, taquicardia reflexa, hipotensão, cefaleias, vômitos, ansiedade, tremores, dor epigástrica e retenção de líquidos (Aali and Nejad 2002; Bolte et al. 2001; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011; Sambrook 2008). Estes efeitos secundários podem afetar até a 50% das mulheres. O principal problema dos efeitos adversos provocados pela hidralazina está relacionado com a sua semelhança com os sinais e sintomas da pré-eclâmpsia ou eclâmpsia iminente (Bolte et al. 2001; Podymow and August 2011). Nesta fase, os sintomas da doença são indistinguíveis da iatrogenia do tratamento (Bolte et al. 2001). No feto, a hidralazina pode provocar trombocitopenia (Podymow and August 2011). Segundo Mustafa et al., a hidralazina é responsável por valores *Apgar* inferior a 7 (Mustafa et al. 2012).

No que diz respeito ao diazóxido, trata-se de um derivado das benzotiadiazinas mas não tem ação -diurética. O diazóxido produz uma redução aguda da pressão arterial em grávidas com distúrbios graves provenientes da hipertensão durante a gravidez. Pode aumentar os níveis de glicose no sangue. Alguns autores, consideram que o diazóxido tem um efeito mis rápido e um tempo de meia vida superior à hidralazina (Bolte et al. 2001). Quanto aos efeitos secundários mais frequentes do diazóxido destaca-se a existência de isquemia cerebral materna, morte materna, *stress* fetal e a hipotensão acentuada, reúnem consenso entre os autores (Bolte et al. 2001). O diazóxido deve ser utilizado em grávidas com pressões extremamente elevadas, em especial, em

grávidas com hipertensão grave que não respondem a outros tratamentos. Não deve ser usado rotineiramente na hipertensão arterial na gravidez (Bolte et al. 2001).

3.1.3 Antagonistas- β

Os antagonistas- β ou bloqueadores- β têm sido usados extensivamente na gravidez (Montan et al. 1992; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). No entanto, os estudos aleatorizados que têm sido realizados, comparando os bloqueadores- β com placebo ou outros fármacos anti-hipertensivos, revelam que ainda há questões por resolver em relação à sua utilização na gravidez (Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011; Wide-Swensson et al. 1995). Existem estudos que associam o baixo peso e a restrição do crescimento intrauterino ao uso terapêutico de antagonistas- β (Magee et al. 2000; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011; Wide-Swensson et al. 1995), embora nenhum dos fármacos pertencentes a esta categoria está associado a teratogenicidade (Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011).

Existem diferenças entre os bloqueadores- β no que diz respeito à solubilidade lipídica e à especificidade para o recetor (Frishman and Saunders 2011; Podymow and August 2011). No entanto, os bloqueadores- β têm efeitos terapêuticos semelhantes, apesar das suas diferenças estruturais.

O uso de bloqueadores- β na terapêutica da hipertensão na gravidez permite:

- um controlo efetivo da pressão arterial materna;
- uma diminuição da incidência da hipertensão;
- uma redução do ritmo cardíaco e do débito cardíaco;
- um efeito inibidor no sistema nervoso central;
- uma inibição da libertação de renina;
- uma redução do volume do plasma e do retorno venoso;
- uma redução da resistência vascular periférica.

O atenolol, um dos antagonistas β adrenérgicos parece ser muito eficaz na redução da pressão arterial comparativamente com a metildopa (Podymow and August 2011). O labetalol é um antagonista adrenérgico não-seletivo (Frishman and Saunders 2011). Além da sua ação β -bloqueadora, o labetalol exerce também um bloqueio nos recetores pós-sinápticos α_1 -adrenérgicos (Bolte et al. 2001; Frishman and Saunders 2011; Mustafa et al. 2012), reduzindo a resistência periférica e posteriormente, a pressão arterial. A frequência cardíaca, por outro lado, é reduzida devido ao efeito β_1 -bloqueador (Bolte et al. 2001; Frishman and Saunders 2011), no entanto é importante realçar que o labetalol é 4 a 8 vezes mais potente no bloqueio dos recetores β do que aos recetores α (Bolte et al. 2001; Sambrook 2008). A administração oral do labetalol é considerada segura e eficaz, embora tenham sido encontrados recém-nascidos com hipoglicémia. De qualquer forma, muitos clínicos consideram o labetalol como agente de primeira linha e atualmente com ampla aceitação na gravidez (Mustafa et al. 2012). Alguns autores, consideram o labetalol como o único bloqueador- β que deve ser usado por via parentérica em crises hipertensivas de emergência (Frishman and Saunders 2011). Quando é administrado por via parentérica para o tratamento da hipertensão severa há uma menor incidência de hipotensão

arterial materna e de outros efeitos adversos. Vários autores consideram preferível (devido à elevada segurança) a administração de labetalol em vez da administração de hidralazina (Bolte et al. 2001; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). Considera-se também importante a administração de labetalol para o tratamento da hipertensão originada por feocromocitoma (Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011).

Os efeitos adversos inerentes a este grupo farmacológico devem ser vistos como uma consequência do bloqueio nos recetores β e podem ser hipotensão postural, bradicardia neonatal, fadiga, letargia, dor de cabeça, erupções cutâneas, intolerância ao exercício³, vasoconstrição periférica, dificuldade de micção, perturbações do sono e broncoconstrição (Bolte et al. 2001; Frishman and Saunders 2011; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011; Sambrook 2008; Wide-Swensson et al. 1995).

3.1.4 Diuréticos

Os diuréticos são comumente prescritos em doentes com hipertensão essencial antes da concepção devido ao baixo custo associado e devido à sua segurança (Folic et al. 2008; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). No que diz respeito à gravidez, o NHBPEP concluiu que podem ser administrados na gravidez em combinação com outros anti-hipertensivos ou em monoterapia (Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011).

A redução do volume plasmático proveniente da terapêutica com diuréticos pode provocar hiperuricemia e, sendo o ácido úrico um dos marcadores para diagnosticar a pré-eclâmpsia sobreposta, poderá existir dificuldade neste diagnóstico (Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). Bolte *et al.* afirmam que o facto de a pré-eclâmpsia estar associada à redução do volume de plasma, a administração de diuréticos da ansa poderá reduzir ainda mais o volume intravascular (Bolte et al. 2001) e desta forma, constituir um efeito negativo no crescimento fetal (Flack et al. 2002; Folic et al. 2008). Por outro lado, Mustafa *et al.* considera que os diuréticos não condicionam o crescimento fetal (Mustafa et al. 2012).

A furosemida é um diurético da ansa, responsável pelo bloqueio da reabsorção ativa do cloreto de sódio e pode ser responsável por alguma embriotoxicidade, consequentemente deve ser utilizada com muito cuidado (Bolte et al. 2001).

No que diz respeito à hidroclorotiazida, deve-se diminuir a dosagem durante a gravidez para minimizar os efeitos adversos característicos, nomeadamente a diminuição da tolerância à glicose e hipocalémia (Folic et al. 2008; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). Além disso, é um diurético teratogénico e pode trazer consequências graves para o feto se administrado no primeiro trimestre (Folic et al. 2008).

Os efeitos adversos maternos inerentes à utilização de diuréticos incluem a hipocalémia, a hiponatrémia, a hipomagnesémia, a hiperuricemia e eventualmente, a pancreatite aguda (Bolte et al. 2001). Em relação aos efeitos adversos fetais, estes podem incluir: hiperglicemia, trombocitopenia e desequilíbrio eletrolítico.

³ Devido ao provável bloqueio dos recetores β_2 no músculo-esquelético Podymow T, August P (2011) Antihypertensive drugs in pregnancy. *Seminars in nephrology* 31(1):70-85.

3.1.5 Antagonistas dos canais de cálcio

Os antagonistas dos canais de cálcio são vasodilatadores potentes que estão a ganhar aceitação para o tratamento da hipertensão arterial durante a gravidez (Bolte et al. 2001; Folic et al. 2008), mais concretamente no controlo da hipertensão arterial crónica e pré-eclâmpsia leve no final da gestação (Mustafa et al. 2012). A maioria dos fármacos pertencentes a este grupo tem um rápido início de ação e apresentam elevada eficácia e segurança (Bolte et al. 2001). Estes fármacos são muito utilizados no tratamento da hipertensão crónica, na pré-eclâmpsia leve no final da gestação e na hipertensão associada à pré-eclâmpsia (Podymow and August 2011). Têm sido utilizados na gravidez porque não parecem estar associados a um grande risco teratogénico (Folic et al. 2008).

O mecanismo de ação dos antagonistas dos canais de cálcio consiste na inibição do influxo de iões cálcio (Ca^{2+}) através dos canais tipo-L dependentes de voltagens (Bolte et al. 2001; Folic et al. 2008; Sambrook 2008). O seu principal efeito é, deste modo, dilatar as arteríolas e reduzir a resistência periférica (Sambrook 2008).

A maior parte dos autores foca-se no uso da nifedipina porque consideram-na um agente anti-hipertensivo eficaz e seguro no tratamento da hipertensão na gravidez (Flack et al. 2002; Folic et al. 2008). Tal como o verapamil, não apresenta risco teratogénico para o feto, no primeiro trimestre da gravidez (Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011).

Alguns estudos demonstram que a nifedipina, quando comparada com o labetalol no tratamento agudo das crises hipertensivas da gravidez, foi igualmente eficaz. Segundo Bolte *et al.*, a nifedipina reduz o débito cardíaco e a resistência periférica de forma mais eficaz que o labetalol (Bolte et al. 2001). Por outro lado, Folic *et al.* referem que as grávidas com pré-eclâmpsia que receberam tratamento com nifedipina ou hidralazina entre a 26ª e 36ª semana de gestação, o controlo efetivo da pressão arterial foi atingido em 95,8% com nifedipina e em 68% com hidralazina (Folic et al. 2008).

Os efeitos adversos provenientes da terapêutica com antagonistas dos canais de cálcio, incluem taquicardia, palpitações, edema periférico, vômitos, dores de cabeça, náuseas e rubor facial (Bolte et al. 2001; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011; Sambrook 2008). A nifedipina não causa diminuição do fluxo sanguíneo uterino mas pode provocar hipotensão materna ou *stress* fetal (Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011; Ulmsten 1984). Os antagonistas dos canais de cálcio podem ter um efeito tocolítico (relaxante) e retardarem a progressão para o parto (Mustafa et al. 2012).

Para um controlo rápido da hipertensão arterial não devem ser utilizados os antagonistas dos canais de cálcio, sendo nestes casos a escolha no labetalol ou na hidralazina (Podymow and August 2011).

A preocupação com a utilização dos antagonistas dos canais de cálcio no controlo da pré-eclâmpsia, diz respeito à utilização concomitante com sulfato de magnésio para prevenir as convulsões da eclâmpsia. Alguns autores encontraram situações onde era evidente um efeito aditivo entre os dois (Folic et al. 2008; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). Esta interação pode levar a vários efeitos adversos, nomeadamente bloqueio neuromuscular, depressão

do miocárdio ou colapso circulatório e hipotensão severa (Folic et al. 2008; Mustafa et al. 2012; Podymow and August 2011). No entanto, podem existir casos de sucesso da sua utilização concomitante (Podymow and August 2011).

Quanto à combinação da nifedipina com os β -bloqueadores, esta pode precipitar insuficiência cardíaca em grávidas com historial de problemas no miocárdio. Este facto, deve-se ao efeito inotrópico negativo (Bolte et al. 2001).

Existem outras opções para a terapêutica dentro deste grupo farmacológico e os quais apresentam vantagens e efeitos adversos semelhantes. A nifedipina pode ser substituída pela nicardipina, isradipina, felodipina ou pelo verapamil (Podymow and August 2011).

3.2 Tratamento da Pré-Eclâmpsia-Eclâmpsia

A suspeita de pré-eclâmpsia deve constituir uma razão forte para hospitalização imediata da mulher devido ao facto de a doença avançar rapidamente. Esta abordagem, poderá diminuir o erro no diagnóstico, diminuir a incidência de convulsões da eclâmpsia e melhorar o resultado fetal. A cura conhecida para a pré-eclâmpsia é o parto. Ou seja, só quando a gravidez termina, é que a pré-eclâmpsia deixa de estar presente (Lindheimer et al. 2010).

Todas as intervenções são projetadas para proteger a mãe, dando desta forma, tempo para a maturidade fetal (Flack et al. 2002). Os princípios gerais definidos para orientar o tratamento de mulheres com hipertensão crónica, são aplicáveis aos doentes com pré-eclâmpsia. Deve ser realizado uma monitorização dos fármacos junto da mãe, de forma a controlar o *stress* fetal durante o tratamento. O início precoce da pré-eclâmpsia (antes das 34 semanas) exige o uso cuidadoso de fármacos anti-hipertensivos, repouso e monitorização da mãe e do feto. Esta abordagem pode atrasar o nascimento do feto e impedir consequências que advêm do parto prematuro (Sibai 2003; Yucesoy et al. 2005). De qualquer forma, se a hipertensão grave estiver descontrolada por 24 ou 48 horas, se houverem sinais de alerta, como: alterações hepáticas, diminuição da função renal e sinais de convulsões (dor de cabeça, dor epigástrica), o mais indicado é a antecipação do parto (Lindheimer et al. 2010).

As preocupações com a hipotensão e a diminuição do fluxo sanguíneo uteroplacentário são fundamentais para o tratamento da grávida com pré-eclâmpsia, uma vez que a isquemia placentária é um ponto fulcral na fisiopatologia da pré-eclâmpsia (Yucesoy et al. 2005).

O objetivo principal da terapia farmacológica com anti-hipertensivos, consiste na redução dos principais riscos para a mãe, que incluem: o descolamento prematuro da placenta, a elevada hipertensão que leve à hospitalização e danos em órgãos-alvo (incluindo complicações cerebrovasculares e cardiovasculares) (Yucesoy et al. 2005).

O tratamento da pré-eclâmpsia grave deve ser feito com recurso à nifedipina (Aali and Nejad 2002). Relativamente, ao tratamento das convulsões provenientes da eclâmpsia, deve ser feito com a administração de sulfato de magnésio por via parentérica para a prevenção e ao tratamento (Lindheimer et al. 2010).

3.3 Tratamento da Hipertensão Crónica

O tratamento da hipertensão crónica durante a gravidez tem sido amplamente debatido no que diz respeito à eficácia e à segurança (Orbach et al. 2013; Su et al. 2013). Alguns autores admitem que não existem provas suficientes quanto à melhor e mais eficaz terapia farmacológica, ou quanto à data de início do tratamento, ou se se deve aguardar que o efeito hipotensor característico da gravidez seja suficiente para controlar a pressão arterial (Roberts et al. 2003). Aliás, segundo alguns autores as mulheres com hipertensão crónica durante a gravidez podem ter uma diminuição exagerada da pressão arterial durante os dois primeiros trimestres, o que permite a suspensão da terapêutica anti-hipertensiva, embora a terapia anti-hipertensiva deva ser iniciada quando a pressão arterial atingir os 150/100mmHg (Flack et al. 2002).

O aumento do risco da hipertensão crónica está associado, em grande parte, à hipertensão grave (que poderá ser responsável pela perda de 50% dos fetos para as mulheres com hipertensão no estágio 3) ou à sobreposição da pré-eclâmpsia (Flack et al. 2002).

A metildopa (Tabela 6) é o fármaco preferido por muitos autores e é utilizado no tratamento de primeira linha (Cuddy 2005; Orbach et al. 2013; Roberts et al. 2003). A escolha de antagonistas β_1 seletivos é também considerada de primeira linha (Orbach et al. 2013) e contribui para uma diminuição da pressão arterial. Esta escolha é baseada nos relatórios apresentados nos últimos anos (Cuddy 2005; Roberts et al. 2003) e que apontam como estáveis três fatores determinantes para o sucesso da terapêutica anti-hipertensiva: o fluxo sanguíneo uteroplacentário, a hemodinâmica fetal e a ausência de efeitos adversos a longo prazo no recém-nascido (Cuddy 2005).

O principal objetivo do tratamento da hipertensão crónica durante a gravidez, foca-se na redução do risco materno (Cuddy 2005; Su et al. 2013) mantendo a pressão arterial num nível em que se previnam as complicações cerebrovasculares e cardiovasculares (Mustafa et al. 2012). Contudo, a escolha de um agente anti-hipertensivo é, também, impulsionada pela segurança do feto (Cuddy 2005), mas o impacto do tratamento anti-hipertensivo em bebés permanece incerto (Su et al. 2013). Um estudo publicado por Chen-Yi *et al.* revela que todos os fármacos utilizados na terapêutica da hipertensão crónica elevam o risco de efeitos adversos na gravidez (Chen et al. 2006). O maior risco está presente no uso de vasodilatadores (Su et al. 2013) e nos inibidores da enzima conversora da angiotensina (Roberts et al. 2003) visto que apresentam mais efeitos adversos do que os outros fármacos (Magee et al. 1999).

Tabela 6 - Fármacos utilizados na terapêutica farmacológica da hipertensão crónica na gravidez *adaptado* de Lindheimer, *et al.* 2010.

FÁRMACO	CARACTERÍSTICAS
METILDOPA	Fármaco de primeira linha (baseado na segurança atribuída por vários estudos).
ANTAGONISTAS B	Associados a restrição no crescimento intrauterino. Geralmente são seguros.
LABETALOL	Fármaco mais preferido que a metildopa, devido aos reduzidos efeitos secundários.
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO	Poucos dados que garantem total segurança. Não ocorre teratogenicidade com a exposição.
DIURÉTICOS	Não são agentes de primeira linha. Provavelmente seguros.

3.4 Tratamento da hipertensão gestacional

O tratamento no último trimestre com metildopa em grávidas com hipertensão gestacional reduz a pressão arterial materna e a frequência cardíaca. Não há efeitos adversos fetais ou relacionados com a hemodinâmica uteroplacentária. Tem sido observada uma diminuição no perímetro cefálico neonatal em grávidas que estão expostas à metildopa no primeiro trimestre (Ghanem and Movahed 2008).

3.5 Tratamento da hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta

O tratamento da hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta rege-se pelos princípios da terapêutica para a pré-eclâmpsia e hipertensão crónica, embora as grávidas com esta desordem tenham mais probabilidade de desenvolver hipertensão grave e de necessitarem de múltiplos fármacos anti-hipertensivos (Yucesoy et al. 2005).

4. FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS: BREVE ESTUDO COMPARATIVO

O interesse em métodos estatísticos que combinem adequadamente informação de diferentes estudos teve um crescimento muito grande nas últimas décadas, sobretudo na área médica onde se defende na maioria das vezes a medicina baseada em evidências. As evidências são tidas em conta para tomar decisões sobre tratamentos ótimos, sendo consensual a utilização de resultados provenientes de ensaios clínicos comparando, por exemplo, o tratamento A com o tratamento B, é comum combinar e sumariar as suas evidências através dos métodos tradicionais da meta-análise (Leandro 2005). Quando tais ensaios clínicos não existem a comparação dos tratamentos A e B pode ser efetuada através de evidências indiretas resultantes de ensaios de A com um tratamento C, B com C e A com C. Neste caso recorre-se à meta-análise MTC (*Mixed Treatment Comparison*) que consiste numa generalização da meta-análise tradicional (Jansen et al. 2011; Lu and Ades 2004).

Como salientam Lu e Ades, a meta-análise MTC tem dois objetivos: fortalecer a inferência em relação à eficiência relativa de dois tratamentos, através da inclusão de comparações diretas e indiretas e facilitar a inferência simultânea de todos os tratamentos, por forma a selecionar, por exemplo, o melhor tratamento (Lu and Ades 2004).

Os modelos utilizados na meta-análise MTC são bastante complexos e por conseguinte este tipo de meta-análise não será abordada neste trabalho. Iremos assim, apenas realizar meta-análises de comparações diretas com o objetivo de comparar o efeito que a exposição aos diversos anti-hipertensivos durante a gravidez tem no recém-nascido. A variável de exposição será a administração de anti-hipertensivos durante a gravidez e a variável resposta serão os valores de *Apgar*. Os valores de *Apgar* foram agrupados em inferiores a 7 e superiores ou iguais a 7, passando-se assim a ter uma variável resposta dicotómica. Valores de *Apgar* inferiores a 7 traduzirão um efeito negativo da exposição aos fármacos anti-hipertensivos durante a gravidez. Infelizmente, não foi possível analisar outras variáveis uma vez que não dispúnhamos de dados suficientes. Obviamente que seria mais interessante comparar a eficácia dos anti-hipertensivos considerando como variável resposta a proporção de grávidas que responderam positivamente ao tratamento, isto é a proporção de grávidas cuja pressão arterial voltou a valores normais.

Recorde-se que o índice de *Apgar* surgiu em 1953 quando a médica anestesiológica, Dr^a Virginia Apgar motivada pela falta de um método padronizado para avaliação dos recém-nascidos, selecionou 5 sinais que podiam ser avaliados facilmente, sem interferir com a segurança da criança. Os 5 sinais considerados foram: **ritmo cardíaco**, **esforço respiratório**, **tónus muscular**, **irritabilidade reflexa** e a **cor**. Foi atribuída uma classificação de 0, 1 ou 2 a cada sinal (Tabela 1), dependendo se está ausente ou presente (American Academy of Pediatrics et al. 2006) (Ehrenstein 2009). A pontuação de 10 indica um bebé nas melhores condições possíveis (Ehrenstein 2009). A maioria dos recém-nascidos 5 minutos após o nascimento apresenta um *Apgar score* entre 7 e 10.

Um baixo índice *Apgar* está associado a danos cerebrais, tais como: encefalopatia hipóxico-isquêmica e acidose ($\text{pH} < 7,0$ do sangue do cordão umbilical⁴).

Tabela 7 - Componentes do Índice Apgar e respectivas classificações. Adaptado de (Ehrenstein 2009).

Sinais	Classificação		
	0	1	2
Ritmo cardíaco	Ausente	<100	≥100
Esforço respiratório	Ausente	Choro fraco/hipoventilação	Choro forte
Irritabilidade reflexa	Sem resposta	Caretas	Grito
Tônus muscular	Flácido	Alguma flexão das extremidades	Movimento ativo
Cor	Azul/pálido	Corpo rosa e extremidades azuis	Completamente rosa

4.1 Revisão Sistemática

Para avaliar a existência de associação entre o tipo de fármacos anti-hipertensivos utilizados na gravidez e a existência de risco de obter um valor de *Apgar* inferior a 7 aos 5 minutos, foi efetuada uma revisão sistemática da literatura.

Foram pesquisados artigos sobre hipertensão e a gravidez nas bases de dados *Medline*, *Cochrane library*, *Google scholar* e *a Wiley online library*. Os artigos foram localizados a partir da seguinte frase: “*hypertension and pregnancy*”. A pesquisa foi limitada a estudos em humanos, artigos completos em inglês e publicados entre 1999 e 2012. Artigos adicionais foram localizados por pesquisa manual nas referências dos artigos lidos. Em caso de discordância entre os dois revisores (autor e orientadores desta tese) as diferenças foram discutidas e resolvidas.

Para a análise apenas foram incluídos ensaios clínicos aleatorizados controlados que comparassem qualquer dos fármacos anti-hipertensivos referidos nas seções anteriores e que possuísem dados quantitativos passíveis da análise estatística pretendida. No processo de seleção foram identificados 18 artigos como potencialmente relevantes sendo posteriormente 12 excluídos por não satisfazerem os critérios de inclusão definidos.

Nos 6 ensaios clínicos aleatorizados controlados selecionados são comparados apenas dois fármacos anti-hipertensivos. Encontra-se na Tabela 8 algumas características destes estudos que posteriormente serão usados nas meta-análises.

⁴ Forte indicador de *stress* fetal Ehrenstein V (2009) Association of Apgar scores with death and neurologic disability. *Clinical epidemiology* 1:45-53.

Tabela 8 - Estudos utilizados na meta-análise. n=número de recém-nascidos

Estudo	País	labetalol (n)	hidralazina (n)	nifedipina (n)	diazóxido (n)	metildopa (n)
Aali (2002)	Irão		49	52		
Hennessy (2007)	Austrália		45		48	
Molvi (2012)	Índia	50				49
Raheem (2012)	Índia	43		47		
Vermillion (1999)	Estados Unidos da América	12		14		
Vigil-De Gracia (2006)	Panamá	102	103			

Como podemos constatar pela Tabela 8, não existe nenhum estudo europeu entre os selecionados. Existem dois estudos que comparam o labetalol e a nifedipina, todos os outros estudos comparam pares distintos de fármacos. As médias das idades das grávidas nos 7 estudos variam entre os 23,7 anos (Raheem et al. 2012) e os 33 anos (Hennessy et al. 2007).

A maioria dos estudos teve como critério de admissão ao ensaio clínico mulheres grávidas de pelo menos 24 semanas com pelo menos uma das desordens descritas no Capítulo 2. A duração média dos ensaios clínicos foi de 12 semanas.

Os poucos estudos encontrados sobre a hipertensão na gravidez e o tamanho reduzido nas amostras observadas, como se pode constar pela Tabela 8, irão influenciar negativamente os resultados das meta-análises. A falta de informação disponível justifica-se pelos problemas éticos provenientes do tratamento de doenças em populações de risco, nomeadamente grávidas, e dos provenientes do uso de placebos nestes grupos, como já foi referido anteriormente.

4.2 Descrição dos dados relacionados com complicações maternas e neonatais

Os fármacos utilizados na terapêutica para a hipertensão na gravidez permitem controlar a doença e evitar problemas associados. As complicações provenientes das exposições aos anti-hipertensivos podem trazer consequências não só para a mãe, mas também para o feto. Algumas, podem até condicionar o desenvolvimento do recém-nascido tendo repercussão após o nascimento.

Iremos de seguida reportar alguns dos dados encontrados nos estudos da Tabela 7 relacionados com complicações maternas e neonatais.

4.2.1 Complicações maternas

Os efeitos secundários observados após exposição a fármacos anti-hipertensivos foram principalmente vômitos, rubor, náuseas e dores de cabeça (Tabela 9).

Tabela 9 - Efeitos secundários nas grávidas. Nifedipina (Nif), Labetalol (Lab), Diazóxido (Diaz) e Hidralazina (Hid), n=número de grávidas.

	Nif n=50	Lab n=50	Diaz n=63	Hid n=61	Nif n=25	Lab n=25
Vômitos (%)	8	2	-	-	-	-
Rubor (%)	-	-	2	2	8	8
Náuseas (%)	4	0	-	-	8	8
Dores de cabeça (%)	12	12	5	2	16	20
	Raheem (2012)		Hennessy (2007)		Vermillion (1999)	

Tendo em conta os dados apresentados, na Tabela 9, constata-se que as dores de cabeça são sem dúvida a complicação mais frequente entre as grávidas observadas, contudo as diferenças observadas entre os fármacos não parecem ser significativas em relação às complicações maternas relatadas.

Os estudos de consequências de Vigil-De *et al.* Molvi, *et al.* e Hennessy *et al.* defendem que existe uma relação entre o parto por cesariana e a terapêutica administrada durante a gravidez.

Nos estudos de Vigil-De *et al.* e Hennessy *et al.*, a maioria das mulheres observadas teve um parto por cesariana. Destaca-se o estudo de Hennessy *et al.* onde 70% das mulheres expostas a diazóxido e 76% das mulheres expostas a hidralazina tiveram um parto por cesariana. As diferenças mais significativas na comparação entre os fármacos registam-se no estudo de Molvi *et al.* onde 26,5% das grávidas expostas à metildopa tiveram parto por cesariana enquanto que apenas 18% das expostas ao labetalol tiveram este tipo de parto (Tabela 10).

Tabela 10 - Partos por cesariana. Labetalol (Lab), Diazóxido (Diaz), Hidralazina (Hid) e Metildopa (Met), n=número de grávidas.

	Hid (n=100)	Lab (n=100)	Lab (n=50)	Met (n=49)	Diaz (n=47)	Hid (n=50)
Parto por cesariana (%)	51	56	18	26,5	70	76
	Vigil-De Gracia (2006)		Molvi (2012)		Hennessy (2007)	

Vigil-De *et al.* e Hennessy *et al.* reportaram a persistência da hipertensão grave como uma ineficiência do tratamento administrado. No estudo de Hennessy *et al.* 16% das grávidas que utilizaram diazóxido na terapêutica anti-hipertensiva tiveram persistência da hipertensão grave,

mas observando-se mais do que uma duplicação desta percentagem no grupo exposto à hidralazina (38%). Na comparação da hidralazina com o labetalol não se observaram diferenças em relação à persistência de hipertensão grave (Tabela 11)

Tabela 11 - Persistência da hipertensão grave. Labetalol (Lab), Diazóxido (Diaz), Hidralazina (Hid), n=número de grávidas.

	Hid (n=100)	Lab (n=100)	Diaz (n=63)	Hid (n=61)
Persistência da hipertensão grave (%)	5	5	16	38
	Vigil-De Gracia (2006)		Hennessy (2007)	

4.2.2 Complicações neonatais

As complicações neonatais podem estar presentes devido à utilização de alguns anti-hipertensivos utilizados durante a gravidez. Alguns dos efeitos secundários mais observados nos recém-nascidos de mulheres expostas a anti-hipertensivos foram: bradicardia, hipotensão, hipoglicémia e dificuldade respiratória. As dificuldades respiratórias parecem ser o efeito secundário mais observado tendo em conta os resultados de Vigil-De *et al.* e Hennessy *et al.* que constam na Tabela 12, embora não se notem grandes diferenças entre os fármacos comparados. Quando se compara a nifedipina com o labetalol observam-se diferenças em relação à bradicardia e à hipotensão, enquanto que com a nifedipina 1,9% dos recém-nascidos observados tinham bradicardia e 3,9% hipotensão, com o labetalol 10,6% tinham bradicardia e 10,6% tinham hipotensão.

Tabela 12 - Efeitos secundários nos recém-nascidos. Labetalol (Lab), Hidralazina (Hid), Nifedipina (Nif), n=número de recém-nascidos.

	Nif (n=102)	Lab (n=103)	Nif (n=45)	Hid (n=48)
Bradicardia (%)	1,9	10,6	-	-
Hipotensão (%)	3,9	10,6	-	-
Hipoglicémia (%)	5,8	5,8	10	12
Dificuldade respiratória (%)	22,5	25,2	27	27
	Vigil-De Gracia (2006)		Hennessy (2007)	

Vermillion *et al.* comparam a nifedipina e a hidralazina e constataam que 13% dos recém-nascidos expostos à nifedipina apresentavam anormalidades do ritmo cardíaco diminuindo esta percentagem para 7% quando expostos à hidralazina (Tabela 13). Note-se que as anormalidades na

frequência cardíaca poderão trazer consequências graves ao recém-nascido, sendo a morte uma delas.

Tabela 13 - Anormalidades no ritmo cardíaco. Labetalol (Lab), Hidralazina (Hid), Nifedipina (Nif), n=número de recém-nascidos.

	Nif (n=15)	Hid (n=14)
Anormalidades no ritmo cardíaco (%)	13	7
	Vermillion (1999)	

A hipertensão e o seu tratamento são destacados na literatura como muito influentes no peso dos recém-nascidos. Em geral grávidas hipertensas sem tratamento poderão ter neonatos com peso inferior aos das grávidas normotensas. Por outro lado, grávidas hipertensas expostas a determinados anti-hipertensivos poderão ter também neonatos com peso inferior aos das grávidas normotensas. Dos dados dos ensaios clínicos de Vigil-De Gracia *et al.* e Hennessy *et al.* apresentados na Tabela 14 observamos que os pesos médios dos recém-nascidos são inferiores a 2700g. Mais ainda os valores observados para o peso médio por Hennessy *et al.* nos grupos expostos à hidralazina e ao diazóxido são inferiores aos observados pelo Vigil-De Gracia *et al.* nos grupos expostos à hidralazina e ao labetalol. Salientamos que a magnitude dos desvios padrão dos pesos observados nos vários grupos não permite tirar grandes conclusões uma vez que os dados apresentam grande dispersão em torno da média.

Tabela 14 - Peso médio ao nascimento. Labetalol (Lab), Hidralazina (Hid), Nifedipina (Nif), Metildopa (Met), Diazóxido (Diaz), sd=desvio padrão e n=recém-nascidos.

	Hid (n=102)	Lab (n=103)	Hid (n=49)	Diaz (n=52)
Peso médio dos recém-nascidos (g)	2677 (sd=770)	2646 (sd=898)	2053 (sd=985)	2145 (sd=881)
	Vigil-De Gracia (2006)		Hennessy (2007)	

Os dados relativos ao *Apgar* dos recém-nascidos serão analisados a seguir quando se efetuarem as meta-análises comparativas dos vários fármacos.

4.3 Meta-análise

As meta-análises foram utilizadas para comparar o efeito que a exposição aos diversos anti-hipertensivos têm no recém-nascido no que diz respeito ao *Apgar* e foram realizadas com o pacote estatístico *Comprehensive Meta-Analysis v2.2*. Este programa permite calcular uma medida efeito resumo, avaliar a heterogeneidade entre estudos, etc.

Utilizámos meta-análise para sintetizar os estudos que comparavam os mesmos fármacos anti-hipertensivos. A medida de efeito utilizada foi o *odds ratio*. Na Figura 4 podemos observar o *forest plot* obtido.

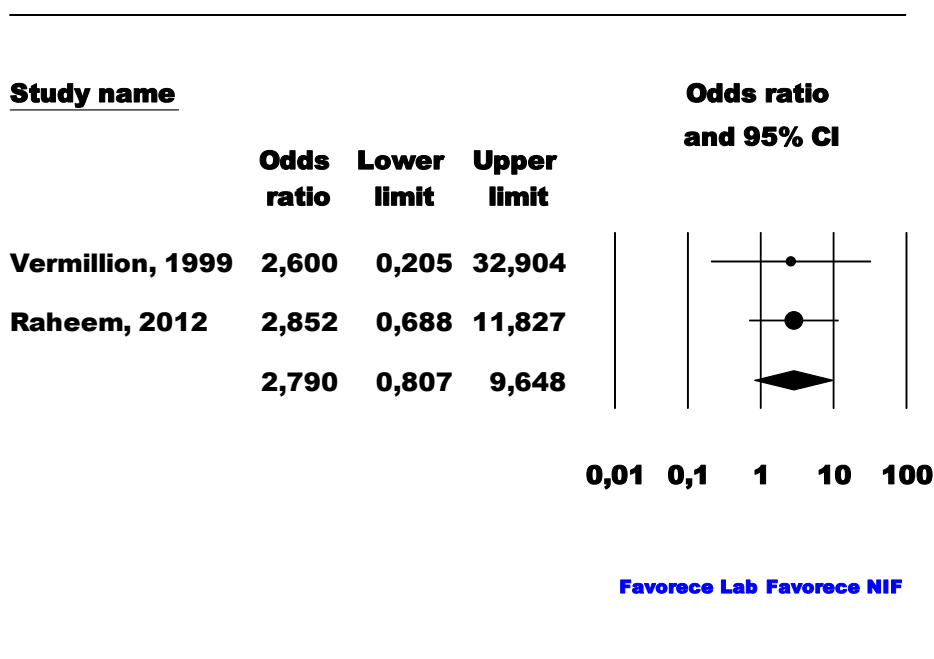


Figura 4 - *Odds ratio* (OR) e intervalos de confiança (IC) 95% para o *Apgar* em recém-nascidos expostos ao labelatol vs à nifedipina.

Da observação do *forest plot* verificamos que existe homogeneidade entre os dois estudos, o que se confirma pelo valor da estatística $I^2 = 0$. Um estimativa pontual para o *odds ratio*, obtida pelos dados do primeiro estudo, é igual a 2,6 (IC 95%: (0,205; 32,904)) o que permite afirmar, com 95%, de confiança, que o risco do recém-nascido apresentar um *Apgar* inferior a 7 quando exposto ao labelatol é igual ao de quando exposto à nifedipina. A grande amplitude do intervalo de confiança obtido para o *odds ratio* justifica-se pelo tamanho reduzido das amostras observadas. Em relação ao segundo estudo o *odds ratio* estimado é igual a 2,852 (IC 95%: (0,688; 11,827)). Neste caso também as diferenças observadas no *Apgar* nos dois grupos não são estatisticamente significativas. A amplitude do intervalo de confiança apesar de ainda bastante grande é significativamente inferior à do intervalo anterior uma vez que os tamanhos das amostras considerados neste estudo, apesar de pequenos, são substancialmente superiores às anteriormente consideradas. Os dados disponíveis nos 2 estudos permitiram estimar um *odds ratio* combinado de 2,79 (IC 95%: (0,807; 9,648)), que também não nos permite concluir pela melhor eficiência de algum dos dois fármacos.

Tabela 15 - Comparação do *Apgar* em cada par de anti-hipertensivos utilizados na terapêutica da hipertensão durante a gravidez. Legenda: OR=*odds ratio*; Vs=*versus*; IC=intervalo de confiança.

	Número de estudos	Número de recém-nascidos	Apgar<7 aos 5minutos	
			Nº de recém-nascidos com Apgar <7 aos 5min/nº total de recém nascidos	OR (95% IC)
HIDRALAZINA VS				
labetalol	1	200	2/100 vs 4/100	0,490 (0,088; 2,737)
nifedipina	2	151	12/74 vs 13/77	0,973 (0,394; 2,404)
diazóxido	1	93	4/45 vs 4/48	1,073 (0,252; 4,574)
LABETALOL VS				
hidralazina	1	199	4/99 vs 2/100	2,042(0,365;11,408)
metildopa	1	90	4/46 vs 5/44	0,743 (0,186; 2,968)
nifedipina	2	116	9/55 vs 4/51	2,790 (0,807; 9,647)

As comparações diretas (Tabela 16) entre os vários pares de fármacos não nos permitem concluir que algum dos fármacos administrados aumente o risco de um *Apgar* <7 comparativamente com os restantes. Em termos do *Apgar* a escolha do fármaco anti-hipertensivo a administrar revelou-se irrelevante. Salienta-se, mais uma vez, que o número reduzido de estudos disponíveis e o tamanho das amostras observadas em cada um dos estudos condicionam fortemente os resultados obtidos, como se contante pela amplitude dos intervalos de confiança obtidos para o *odds ratio*.

Como trabalho futuro seria interessante ampliar este estudo, quer ao nível do número de estudos considerados quer ao nível no número de variáveis resposta consideradas, e utilizar a meta-análise MTC para obter as comparações não observadas entre fármacos (comparações indiretas).

5.DISSCUSSÃO E CONCLUSÕES

A utilização de agentes anti-hipertensores na gravidez para controlo da hipertensão deve garantir a segurança materna e fetal. A terapia farmacológica geralmente é indicada por pressões arteriais que excedem os 150 a 160mmHg na pressão arterial sistólica ou os 100 a 110mmHg na pressão arterial diastólica ou na presença de lesões nos órgãos alvo. Várias classes de fármacos têm demonstrado eficácia, bem como segurança maternal e fetal, no tratamento da hipertensão na gravidez.

O levantamento de dados relativos às complicações maternas e neonatais visam avaliar a segurança associada aos anti-hipertensivos utilizados durante a gravidez.

Os efeitos adversos na Subsecção 4.2.1 evidenciam que os vômitos e as náuseas estão mais associados à administração da nifedipina. De facto, como pode ser verificado na introdução, vários autores constaram este facto (Bolte et al. 2001; Podymow and August 2011; Sambrook 2008). O labetalol é o fármaco que apresenta maior percentagem de grávidas com dores de cabeça e isso é consensual com a bibliografia consultada (Frishman and Saunders 2011) (Bolte et al. 2001; Podymow and August 2011; Sambrook 2008). Relativamente ao rubor e as náuseas, estes enquadram-se no perfil dos efeitos adversos característico dos vasodilatadores diretos. A hidralazina, o labetalol, a metildopa e o diazóxido, poderão ser responsáveis pelo aumento de grávidas que têm parto por cesariana. Os dados permitem realçar que o tratamento com anti-hipertensivos constitui um fator importante, no que diz respeito à relação existente com o parto por cesariana. Outros estudos consideraram que as grávidas que receberam tratamento anti-hipertensivo viram as probabilidades de parto por cesariana diminuir, quando comparado com grávidas que não fizeram terapêutica anti-hipertensiva (Elhassan et al. 2002) (Magee et al. 2000). Por outro lado, um estudo publicado por Magee *et al.* concluiu que a hidralazina era o fármaco que mais precipitava os nascimentos por cesariana (Magee et al. 2003). A persistência da hipertensão grave, pode ser um reflexo da ineficácia da terapêutica farmacológica administrada na hipertensão durante a gravidez. A literatura consultada permite argumentar que a nifedipina e o labetalol são mais eficazes no controlo da hipertensão grave persistente do que a hidralazina (Aali and Nejad 2002; Podymow and August 2011). Há a necessidade de uma terapêutica farmacológica adicional, nos casos em que a hipertensão arterial grave é persistente (Magee et al. 2003). A administração de hidralazina em monoterapia pode não ser suficiente, visto que está associada a alguns casos de ineficácia. Poder-se-á concluir, que os dados recolhidos relativamente à terapêutica para a hipertensão grave, vão de encontro ao referido na introdução.

No que diz respeito à Subsecção 4.2.2, realça-se que os sintomas bradicardia, hipotensão, hipoglicémia e dificuldade respiratória são consistentes com o que foi observado na bibliografia. Segundo Crooks *et al.* a utilização de antagonistas- β pode despoletar bradicardia, hipotensão e hipoglicémia nos recém-nascidos (Crooks et al. 1998). Tendo em conta que o labetalol é um bloqueador- β não-seletivo, poder-se-á concluir que estes sintomas são característicos de um bloqueio nos recetores β_1 . Por outro lado, a dificuldade respiratória pode estar associada ao

bloqueio exercido pelo labetalol nos recetores β_2 tendo em conta que o antagonismo nestes recetores provoca broncoconstrição.

Dentro do grupo de fármacos mais utilizados (e recomendados) para o tratamento da hipertensão na gravidez, surge a nifedipina. Como já foi referido neste estudo, a nifedipina atua exercendo um bloqueio nos canais de cálcio nos miócitos. Desta forma, as anormalidades do ritmo cardíaco podem estar presentes no recém-nascido e podem ter consequências fatais para este.

Como foi referido ao longo deste trabalho, as complicações neonatais provenientes da hipertensão na gravidez poderão estar associadas com o baixo peso ao nascimento. Vários autores concluíram que os recém-nascidos provenientes de grávidas que tiveram hipertensão durante a gestação apresentam peso inferior aos recém-nascidos provenientes de grávidas normotensas (Ferrazzani et al. 2000) (Ananth et al. 1995) (Ophir et al. 2006). Um estudo realizado por Yucesoy *et al.*, demonstrou que o peso médio dos recém-nascidos provenientes de mães com hipertensão crónica, pré-eclâmpsia leve e pré-eclâmpsia grave diminuiu à medida que a gravidade da hipertensão aumentou.

As meta-análises realizadas não permitem concluir que os fármacos administrados durante a hipertensão na gravidez aumente o risco dos recém-nascidos, apresentarem um *Apgar*<7 aos 5 minutos. Para Sun *et al.* o aumento do risco dos recém-nascidos apresentarem um *Apgar*<7 aos 5 minutos parece estar mais relacionado com o aumento da idade das grávidas (Sun Y et al. 2006).

6.BIBLIOGRAFIA

- Aali BS, Nejad SS (2002) Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 81(1):25-30
- Ahmad AS, Samuelsen SO (2012) Hypertensive disorders in pregnancy and fetal death at different gestational lengths: a population study of 2 121 371 pregnancies. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 119(12):1521-1528
- American Academy of Pediatrics CoF, Newborn, American College of O, Gynecologists, Committee on Obstetric P (2006) The Apgar score. *Pediatrics* 117(4):1444-1447
- Ananth CV, Peedicayil A, Savitz DA (1995) Effect of hypertensive diseases in pregnancy on birthweight, gestational duration, and small-for-gestational-age births. *Epidemiology* 6(4):391-395
- Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, McPhillips H, Raebel MA, Roblin D, Smith DH, Yood MU, Morse AN, Platt R (2004) Prescription drug use in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 191(2):398-407
- Anjana S, Poonam M, Shradha B (2010) Management of pregnancy induced hypertension. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy* 1:390-398
- Barton JR, O'Brien J M, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM (2001) Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *American journal of obstetrics and gynecology* 184(5):979-983
- Bolte AC, van Geijn HP, Dekker GA (2001) Pharmacological treatment of severe hypertension in pregnancy and the role of serotonin(2)-receptor blockers. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 95(1):22-36
- Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Vandorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G, National Institute of Child H, Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine U (2002) Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 186(1):66-71
- Carretero OA, Oparil S (2000) Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* 101(3):329-335
- Chaim SRO, S.M.; Kimura, A.F. (2008) Pregnancy-induced hypertension and the neonatal outcome.5
- Chen XK, Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M (2006) Pregnancy-induced hypertension is associated with lower infant mortality in preterm singletons. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 113(5):544-551

- Crooks BN, Deshpande SA, Hall C, Platt MP, Milligan DW (1998) Adverse neonatal effects of maternal labetalol treatment. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 79(2):F150-151
- Cuddy ML (2005) Treatment of hypertension: guidelines from JNC 7 (the seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 1). *The Journal of practical nursing* 55(4):17-21; quiz 22-13
- Ehrenstein V (2009) Association of Apgar scores with death and neurologic disability. *Clinical epidemiology* 1:45-53
- el-Qarmalawi AM, Morsy AH, al-Fadly A, Obeid A, Hashem M (1995) Labetalol vs. methyldopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 49(2):125-130
- Elhassan EM, Mirghani OA, Habour AB, Adam I (2002) Methyldopa versus no drug treatment in the management of mild pre-eclampsia. *East African medical journal* 79(4):172-175
- Feibus KB (2008) FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labeling: improving maternal child health through well-informed medicine use. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* 4(4):284-288
- Ferrazzani S, Merola A, De Carolis S, Carducci B, Paradisi G, Caruso A (2000) Birth weight in pre-eclamptic and normotensive twin pregnancies: an analysis of discordance and growth restriction. *Human reproduction* 15(1):210-217
- Flack JM, Peters R, Mehra VC, Nasser SA (2002) Hypertension in special populations. *Cardiology clinics* 20(2):303-319, vii
- Folic M, Folic N, Varjadic M, Jakovljevic M, Jankovic S (2008) Antihypertensive drug therapy for hypertensive disorders in pregnancy. *Acta Medica Medianae*:65-72
- Frishman WH, Saunders E (2011) beta-Adrenergic blockers. *Journal of clinical hypertension* 13(9):649-653
- Garovic VD (2000) Hypertension in pregnancy: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic* 75(10):1071-1076
- Garovic VD (2012) The role of angiogenic factors in the prediction and diagnosis of preeclampsia superimposed on chronic hypertension. *Hypertension* 59(3):555-557
- Geary M (1997) The HELLP syndrome. *British journal of obstetrics and gynaecology* 104(8):887-891
- Ghanem FA, Movahed A (2008) Use of antihypertensive drugs during pregnancy and lactation. *Cardiovascular therapeutics* 26(1):38-49

- Hennessy A, Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Henderson-Smart DJ, Gillin AG, Child A (2007) A randomised comparison of hydralazine and mini-bolus diazoxide for hypertensive emergencies in pregnancy: the PIVOT trial. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 47(4):279-285
- Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS (2011) Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 25(4):391-403
- Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, Lee K, Boersma C, Annemans L, Cappelleri JC (2011) Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 14(4):417-428
- Kulaga S, Zargarzadeh AH, Berard A (2009) Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 116(13):1788-1795
- Leandro G (2005) *Meta-analysis in Medical Research: The handbook for the understanding and practice of meta-analysis.* p 112
- Leeman L, Fontaine P (2008) Hypertensive disorders of pregnancy. *American family physician* 78(1):93-100
- Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG (2010) Hypertension in pregnancy. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 4(2):68-78
- Lu G, Ades AE (2004) Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in medicine* 23(20):3105-3124
- Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P (2003) Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 327(7421):955-960
- Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G (2000) Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 88(1):15-26
- Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P (1999) Management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 318:318
- Matjila M, Millar R, van der Spuy Z, Katz A (2013) The Differential Expression of Kiss1, MMP9 and Angiogenic Regulators across the Feto-Maternal Interface of Healthy Human Pregnancies: Implications for Trophoblast Invasion and Vessel Development. *PloS one* 8(5):e63574

- Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM (2004) Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *American journal of obstetrics and gynecology* 190(5):1464-1466
- Montan S, Ingemarsson I, Marsal K, Sjoberg NO (1992) Randomised controlled trial of atenolol and pindolol in human pregnancy: effects on fetal haemodynamics. *BMJ* 304(6832):946-949
- Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC (2012) A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *Journal of pregnancy* 2012:105918
- Ophir E, Dourleshter G, Hirsh Y, Fait V, German L, Bornstein J (2006) Newborns of pre-eclamptic women: a biochemical difference present in utero. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 85(10):1172-1178
- Orbach H, Matok I, Gorodischer R, Sheiner E, Daniel S, Wiznitzer A, Koren G, Levy A (2013) Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology* 208(4):301 e301-306
- Podymow T, August P (2011) Antihypertensive drugs in pregnancy. *Seminars in nephrology* 31(1):70-85
- Raheem IA, Saaïd R, Omar SZ, Tan PC (2012) Oral nifedipine versus intravenous labetalol for acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy: a randomised trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 119(1):78-85
- Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Henderson-Smart DJ (2005) Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *The Medical journal of Australia* 182(7):332-335
- Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD, National Heart L, Blood I (2003) Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension in pregnancy : official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* 22(2):109-127
- Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA (2004) Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 175(2):189-202
- Sambrook AMS, R.C. (2008) The treatment of hypertension in pregnancy. *ANAESTHESIA AND INTENSIVE CARE MEDICINE*:4
- Sibai BM (2003) Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and gynecology* 102(1):181-192
- Sibai BM (2004) Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics and gynecology* 103(5 Pt 1):981-991
- Sibai BM (2004) Preeclampsia: an inflammatory syndrome? *American journal of obstetrics and gynecology* 191(4):1061-1062

- Su CY, Lin HC, Cheng HC, Yen AM, Chen YH, Kao S (2013) Pregnancy outcomes of anti-hypertensives for women with chronic hypertension: a population-based study. *PloS one* 8(2):e53844
- Sun Y, Vestergaard M, Zhu JL, Madsen KM, Olsen J (2006) Paternal age and Apgar scores of newborn infants. *Epidemiology* 17(4):473-474
- Ulmsten U (1984) Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist. *Archives of gynecology* 236(2):69-72
- Valdiviezo C, Garovic VD, Ouyang P (2012) Preeclampsia and hypertensive disease in pregnancy: their contributions to cardiovascular risk. *Clinical cardiology* 35(3):160-165
- Velentgas P, Benga-De E, Williams MA (1994) Chronic hypertension, pregnancy-induced hypertension, and low birthweight. *Epidemiology* 5(3):345-348
- Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, Vega-Malek JC, de Mena FT, Lopez JC, or the Hts (2006) Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 128(1-2):157-162
- Vigil-De Gracia P, Montufar-Rueda C, Ruiz J (2003) Expectant management of severe preeclampsia and preeclampsia superimposed on chronic hypertension between 24 and 34 weeks' gestation. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 107(1):24-27
- von Rango U (2008) Fetal tolerance in human pregnancy--a crucial balance between acceptance and limitation of trophoblast invasion. *Immunology letters* 115(1):21-32
- Wen SW, Yang T, Krewski D, Yang Q, Nimrod C, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Walker MC (2008) Patterns of pregnancy exposure to prescription FDA C, D and X drugs in a Canadian population. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 28(5):324-329
- Wide-Svensson DH, Ingemarsson I, Lunell NO, Forman A, Skajaa K, Lindberg B, Lindeberg S, Marsal K, Andersson KE (1995) Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study. *American journal of obstetrics and gynecology* 173(3 Pt 1):872-878
- Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM (1997) The effect of magnesium sulfate therapy on the duration of labor in women with mild preeclampsia at term: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology* 176(3):623-627
- Yucesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Caliskan E, Vural B, Corakci A (2005) Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Archives of gynecology and obstetrics* 273(1):43-49
- Zamorski MA, Green LA (2001) NHBPEP report on high blood pressure in pregnancy: a summary for family physicians. *American family physician* 64(2):263-270, 216

PARTE B - ESTÁGIO

“FARMÁCIA COMUNITÁRIA”

1. INTRODUÇÃO

Integrado no plano curricular do Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas, encontra-se o estágio final. Este representa o culminar de cinco anos de trabalho, funcionando como um elo de ligação entre os conhecimentos teóricos adquiridos durante a formação académica e o conhecimento prático que só pode ser adquirido através do contato com o meio profissional.

No setor farmacêutico, a farmácia comunitária é, sem dúvida, uma das áreas de atuação mais importantes. Estabelece uma ponte direta entre o farmacêutico e o utente, assumindo um papel de proximidade, característico dos centros de saúde primários. A Farmácia Comunitária tem um papel fundamental na promoção da saúde pública e no bem-estar da população. Desta forma, o farmacêutico, em Farmácia Comunitária, deve assumir o papel de agente de saúde pública e especialista do medicamento. Mas, fazê-lo, implica um constante enriquecimento de conhecimentos, responsabilidade, profissionalismo e uma excelente interação com o utente e muito. A farmácia comunitária pode ser considerada a porta de entrada para o Serviço Nacional de Saúde (SNS). Por esta razão, o farmacêutico tem um papel fulcral na prestação de serviços, tendo a responsabilidade de assegurar os cuidados farmacêuticos adequados à sociedade. Permitindo a monitorização da terapêutica, identificação precoce de doentes com fatores de risco e a prevenção da população em geral. De uma vez por todas, há que assumir a responsabilidade pelos resultados clínicos da terapêutica que o farmacêutico disponibiliza aos cidadãos. Só através desta responsabilização é que os farmacêuticos serão verdadeiramente considerados parte integrante do SNS.

O estágio decorreu entre 4 de Fevereiro e 24 de Junho de 2013, na Farmácia do Rio, Covilhã, com a totalidade de 800 horas, sob a orientação da diretora técnica desta farmácia - Dr.^a Paula Ascensão. O presente relatório tem como objetivo a apresentação de toda a experiência de aprendizagem de conhecimentos técnico-científicos, legais e humanos, adquiridos junto de uma equipa de trabalho sólida, qualificada e competente, que acompanhou a última fase desta formação académica.

2. ORGANIZAÇÃO DA FARMÁCIA

2.1 Recursos humanos

Legalmente, as farmácias dispõem de pelo menos dois farmacêuticos, sendo que um deles assume o cargo de Diretor Técnico. Estes devem constituir a maioria dos trabalhadores da farmácia, podendo ser coadjuvados por técnicos de farmácia ou por outro pessoal devidamente habilitado.[1] A Farmácia é constituída por um quadro de 4 funcionários, existindo 2 farmacêuticos.

De acordo com o *artigo 23^a e 24^a do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto* as farmácias deverão dispor de, pelo menos, um Diretor Técnico e um Farmacêutico Substituto. A Farmácia do Rio cumpre estes requisitos e tem uma equipa de trabalho completa e organizada. As diversas responsabilidades são distribuídas e articuladas entre os vários elementos, promovendo assim, a excelência dos serviços farmacêuticos prestados à sua população.[2] A equipa técnica da Farmácia do Rio é então constituída por: Dr.^a Paula Ascensão - Diretora técnica (DT), pelo Dr. Luís Nabais - Farmacêutico substituto, pela Técnica de farmácia Lúcia Lopes e pela Trabalhadora Indiferenciada Andreia Diogo.

No que diz respeito aos deveres do Diretor Técnico, foi possível constatar ao longo do estágio que ele deve [1]:

- a. Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na Farmácia;
- b. Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- c. Promover o uso racional do medicamento;
- d. Manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação;
- e. Garantir que a Farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- f. Assegurar que a Farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- g. Zelar para que o pessoal que trabalha na Farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- h. Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica.

Além de todas estas funções, cabe ao DT supervisionar as tarefas realizadas por toda a equipa.

2.2 Espaço físico da farmácia

No que diz respeito ao espaço interior, a Farmácia do Rio tem um ambiente sereno, profissional, garantindo a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e dos profissionais que ali trabalham. Existem todas as áreas obrigatórias, de acordo com o *artigo 29º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto*. [2]

A Farmácia do Rio situa-se num edifício composto por 1 piso. Na parte frontal da farmácia, poder-se-á encontrar uma zona de atendimento e de espera. Nesta zona, há dois balcões e cada balcão tem um computador com impressora de receitas e faturação. O espaço, possui cadeiras para os utentes aguardarem a sua vez e também um pequeno espaço para as crianças ocuparem o tempo de espera. Neste espaço é possível encontrar também, um equipamento que permite aos utentes medirem o seu peso, altura e pressão arterial, um gabinete de atendimento personalizado e uma casa de banho. A zona de atendimento e de espera tem vários produtos expostos, nomeadamente: produtos ortopédicos, dermocosmética, puericultura, medicamentos não sujeitos a receita médica, um contentor Valormed® e alguns produtos dietéticos.

A parte posterior da Farmácia do Rio é constituída pelo armazém, escritório e pelo laboratório. No que diz respeito ao armazém, possui medicamentos para uso humano, medicamentos para uso veterinário, dispositivos médicos, psicotrópicos/estupefacientes, medicamentos de uso humano não sujeitos a receita médica e medicamentos armazenados em frigorífico. Os produtos de uso humano estão dispostos em prateleiras, organizados por: denominação comum internacional (DCI), por dosagem (da menor para a maior) e por dimensão da embalagem, igualmente da menor para a maior. Os medicamentos de uso veterinário estão armazenados em prateleiras separadas, bem como os medicamentos de uso humano não sujeitos a receita médica.

O escritório está equipado com dois computadores, uma impressora de receitas e faturação, duas impressoras multifunções e duas secretárias. Aqui, pode ser também encontrada alguma da documentação pertencente à biblioteca da farmácia. É neste local que são processadas as encomendas e o seu rececionamento bem como, a gestão dos *stocks*. Poder-se-á também, encontrar um armário com os arquivos onde consta a seguinte documentação: psicotrópicos/estupefacientes (segundo o *Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro*) [3], registo de temperaturas do frigorífico, gestões de entregas, guias de transporte referentes à transferência de medicamentos da Farmácia Popular, notas de devolução, de crédito e uma impressora fiscal.

O laboratório tem o material definido por lei, de acordo com a Deliberação nº 1500/2004.

2.3 Elementos exteriores e interiores distintivos

De uma perspetiva externa, é possível identificar facilmente a farmácia devido à inscrição do nome “Farmácia do Rio”, bem visível de uma perspetiva externa, assim como a propriedade e direção técnica, cuja inscrição está em placa metálica junto da porta de entrada do lado direito. Tem duas cruzes verdes exteriores: uma colocada junto da estrada nacional e que está sempre iluminada e a segunda colocada junto do edifício (Figura 1). A farmácia tem ainda 3 lugares de estacionamento para os seus utentes na zona frontal. Na parte exterior poder-se-á também encontrar o horário de funcionamento da Farmácia do Rio (segunda a sexta das 9h às 19h30 e aos sábados das 9h às 13h) e a informação do regime de

serviço das farmácias do concelho. O edifício foi construído em 2009 e encontra-se em boas condições.



Figura 5 - Imagem exterior da Farmácia do Rio. Fonte: *Google streetview*.

Na parte interior existe uma placa com o nome do proprietário e da DT, uma placa com a descrição dos serviços farmacêuticos prestados e o preço associado. Está presente também a sinalética de proibição de fumar na sala de espera e a informação relativa à existência do livro de reclamações. Existem 2 extintores de incêndio em locais acessíveis e uma câmara de vigilância que faz a cobertura de todo o espaço e que transmite as imagens para 2 monitores instalados no laboratório e armazém. A farmácia tem uma boa iluminação, música e televisão que constituem uma mais-valia no conforto do utente.

2.4 Sistema Informático

O sistema informático é indispensável ao funcionamento da farmácia pois, é fundamental para: uma melhor otimização do tempo, dos serviços prestados e uma boa gestão de *stocks*. O equipamento informático utilizado na Farmácia do Rio ainda é o *Sifarma Clássico*, licenciado pela empresa *Glintt* (uma empresa pertencente à Associação Nacional das Farmácias - ANF). Este *software* permite:

- a leitura ótica dos códigos de barras dos produtos;
- a realização e transmissão de encomendas por *modem*;
- a receção de encomendas;
- a gestão de *stocks*;
- o controlo dos prazos de validade;
- a emissão de documentos; a faturação mensal;
- a organização e acesso ao ficheiro dos utentes; o balanço;
- a listagem de Estupefacientes e Psicotrópicos; e

- a disponibilização rápida de uma grande quantidade de informação, por exemplo: relativa à compra, quantidade disponível de determinado produto e sua rotatividade.

O sistema informático é constituído por uma rede interna com um computador (servidor) e dois computadores ligados em rede. Associada ao sistema informático, existe uma impressora fiscal que regista todos os documentos emitidos pelas impressoras dos postos do balcão, nomeadamente: documentos de faturação, fatura/recibo e notas de anulação, para efeitos fiscais. É obrigatório guardar os rolos da impressora fiscal por 10 anos.

A Farmácia do Rio encontra-se em fase de remodelação do sistema informático e em Agosto de 2013, terá um *upgrade* para *Sifarma 2000*.

2.5 Equipamentos

A farmácia do Rio tem na sua constituição equipamentos gerais e específicos. Os equipamentos específicos dizem respeito:

- a. ao material de laboratório;
- b. ao frigorífico (fundamental para armazenamento de medicamentos que necessitam de conservação a temperatura mais baixa e controlada);
- c. ao equipamento que pesa, mede a altura e a pressão arterial dos utentes;
- d. aos dispositivos para medicação da glicémia, colesterol total e triglicéridos;
- e. a todo o equipamento informático;
- f. aos dispositivos que fazem a medição da temperatura e humidade da farmácia;

No que diz respeito aos equipamentos gerais da Farmácia do Rio, destes fazem parte as instalações da farmácia. É importante referir que todas as prateleiras e superfícies são lisas permitindo a sua lavagem de forma eficaz.

3. INFORMAÇÃO E DOCUMENTAÇÃO CIENTÍFICA

A ciência está em constante evolução e, portanto, é fundamental que o Farmacêutico esteja constantemente atualizado. Só desta forma, poderá prevenir, identificar e corrigir problemas decorrentes da terapêutica. É importante estar sempre ao mais alto nível e conseguir esclarecer todas as dúvidas dos utentes, não esquecendo que eles estão cada vez mais informados. O nível de exigência está cada vez mais elevado.

É possível corresponder a esta exigência diária. Para isso, a Farmácia do Rio conta com a bibliografia adequada, nomeadamente: a Farmacopeia Portuguesa atualizada e os respetivos suplementos, um Formulário Galénico Português, um Índice Nacional Terapêutico, um Índice Nacional Veterinário, um Prontuário Terapêutico (PT), um *Simposium* Terapêutico, entre outros. A bibliografia crucial para consulta (se necessário), no ato de dispensa dos medicamentos é o PT e o Resumo das Características do Medicamento (RCM). A Farmácia do Rio também recebe revistas e jornais informativos como por exemplo: a Revista Farmácia Portuguesa, a Revista Farmácia Distribuição e a Revista da Ordem dos Farmacêuticos. Os catálogos comerciais de produtos ortopédicos, circulares dos organismos reguladores e protocolos de aconselhamento farmacêutico.

Para além destas fontes, existem outras em tempo real (exteriores à farmácia) mas que podem ser contactadas via telefone ou *email*, nomeadamente: o Centro de Documentação e Informação sobre Medicamentos (CEDIME), o Centro de Estudos de Farmacoepidemiologia (CEFAR) e o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF).

4. MEDICAMENTOS E OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE

4.1 Definições e Sistemas de Classificação dos medicamentos

A bibliografia consultada, nomeadamente o *Dec.-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto*, permite referir que *“o medicamento é toda a substância ou composição que possui propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas, do homem ou do animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as suas funções fisiológicas”*. [4] O artigo 3º do Decreto de Lei em questão, faz referência também à definição de medicamento genérico. Trata-se de *“um medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”*. [4] No que diz respeito às substâncias psicotrópicas e estupefacientes, o *Dec.-Lei nº15/93, de 22 de Janeiro* permite esclarecer toda a informação relativa a este grupo de medicamentos com efeitos farmacológicos peculiares. Estas substâncias *“atuam a nível central, apresentando propriedades sedativas, narcóticas e euforizantes. Podem originar dependência e conduzir à toxicomania”*. [3]

Relativamente ao preparado oficial e à fórmula magistral. Definem-se, respetivamente, como *“qualquer medicamento preparado de acordo com as indicações compendiais de um formulário oficial ou de acordo com a farmacopeia numa Farmácia Comunitária ou numa Farmácia Hospitalar. Este preparado oficial destina-se aos doentes assistidos num destes serviços”*. Quanto à fórmula magistral, trata-se de *“um qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou farmácia hospitalar, segundo uma prescrição médica e destinado a um doente determinado”*. [4]

5. APROVISIONAMENTO E ARMAZENAMENTO

5.1 Fornecedores

A aquisição de medicamentos e produtos de saúde pode ser feita através de duas vias principais: armazenistas/cooperativas ou diretamente a laboratórios. A escolha dos fornecedores é feita tendo em conta determinados critérios tais como: a qualidade e organização do fornecedor, as condições de pagamento, o bónus oferecido e os descontos efetuados, as condições para devolução dos produtos e o facto de não ser necessário adquirir grandes quantidades de produtos em simultâneo.

A Farmácia do Rio compra, essencialmente, à Cooperativa Plural e à OCP Portugal. As encomendas diárias são feitas à OCP, que faz 2 entregas por dia. As encomendas podem ser feitas pelo *Sifarma*, por telefone ou (no caso da Plural) pelos *gadgets* instalados no computador. Desta forma torna-se mais fácil adquirir baixas quantidades de produtos.

As encomendas feitas diretamente aos laboratórios justificam-se para os medicamentos de elevada rotatividade ou sazonais (por exemplo, produtos solares). Nestas encomendas, solicitam-se alguns medicamentos em maiores quantidades, em virtude das bonificações ou acessibilidade de preços. A aquisição de produtos através compra direta aos laboratórios tem como vantagens: o benefício económico que advém da negociação direta, a promoção de ações de formação, a realização de campanhas sazonais que podem ser uma mais-valia (a nível económico) para a farmácia, a disponibilização de amostras e a elaboração de montras. As principais desvantagens são: os tempos de entrega longos, o elevado investimento de capital e a gestão do espaço da farmácia para os “excessos”.

5.2 Encomendas

Os produtos existentes na farmácia deverão ter uma “ficha de produto” no *Sifarma*. A ficha de produto, contém:

- o nome do produto, preço de custo;
- código, fabricante, prateleira virtual;
- preço de venda ao público (PVP);
- família;
- grossista preferencial;
- Imposto sobre o valor acrescentado (IVA);
- *stock* mínimo;
- *stock* máximo;
- prazo de validade;
- quantidade encomendada;
- quantidade desejada.

Como referido anteriormente, a realização de encomendas pode ser efetuada por via telefónica, geralmente, quando o produto solicitado pelo utente está em falta na farmácia. De qualquer forma, quando esta situação ocorre, antes do pedido ao fornecedor, contacta-se

a Farmácia Popular⁵ para averiguar se esta tem o medicamento em questão. Esta transferência de produtos é recíproca e permite à Farmácia do Rio solicitar produtos, mas também cedê-los à Farmácia Popular, quando necessário.

Quanto à aquisição de produtos a Laboratórios, também designada de compra direta por não envolver intermediários, pode-se efetuar diretamente com os representantes da marca que visitam a farmácia, ou então por telefone.

Os produtos encomendados chegam à Farmácia do Rio acondicionados em contentores de plástico, em caixas de cartão ou em contentores com características especiais (no caso dos produtos que requerem condições especiais de conservação), sempre acompanhados da respetiva fatura ou guia de remessa/transporte emitida em duplicado, da qual consta: número, identificação do fornecedor, identificação da farmácia à qual se destina, hora e local de expedição, hora e local de entrega, designação dos produtos, quantidade enviada, preço de custo unitário, IVA a que são sujeitos os produtos, PVP (exceto nos produtos cujo preço de venda é calculado na farmácia) e preço total de custo para a farmácia. As faturas/guias de remessa originais, após conferência das encomendas, são guardadas. No caso dos armazenistas/cooperativas (Plural) que emitem um resumo de faturas quinzenalmente, as faturas/guias de remessa são conferidas e agrafadas ao resumo e, no fim do mês, são enviadas para a contabilidade. Todos os documentos contabilísticos, fiscais e outros respeitantes ao exercício da atividade farmacêutica, são guardados pelo período de dez anos.

Os produtos que necessitem de condições especiais de armazenamento (2 a 8 °C), mal chegam à farmácia, são prontamente guardados no frigorífico e em prateleira apropriada.

A receção de encomendas é facilitada pelo sistema informático. Consiste na introdução, por leitura ótica ou manual, do código dos produtos, um a um, verificando-se e registando-se para cada um deles o prazo de validade mais curto, o preço correto e o estado de conservação das embalagens. Após introdução de todos os produtos, surge a listagem total ordenada alfabeticamente, que é conferida criteriosamente, bem como o valor final da guia de remessa/fatura. Para produtos cujo pedido não seja satisfeito, vem indicado o motivo e, o pedido de encomenda destes produtos é transferido para uma outra distribuidora ou fica em espera até posterior obtenção.

Os preços de venda ao público, aplicados aos produtos existentes na farmácia, variam de acordo com a sua natureza. Assim, podemos encontrar produtos com preço fixo (medicamentos sujeitos a receita médica - MSRM) e com preço variável (medicamentos não sujeitos a receita médica - MNSRM, nomeadamente: cosméticos, artigos de higiene, puericultura, dispositivos médicos, entre outros). Como tal, no momento da receção da encomenda, há que efetuar a marcação dos produtos com preço variável, o qual é determinado em função do preço de custo praticado pelo fornecedor, da margem de comercialização e da taxa de IVA legalmente estabelecida para o produto. Por fim, são impressas as etiquetas de código de barras, sendo posteriormente coladas nos produtos

⁵ Farmácia pertencente aos mesmos proprietários da Farmácia do Rio.

correspondentes, não ocultando dados importantes, tais como, o lote, o prazo de validade, a composição e os conselhos de utilização.

A receção de psicotrópicos e estupefacientes é feita segundo o procedimento acima descrito. No entanto, estes têm de vir, obrigatoriamente, acompanhados de uma guia de remessa/fatura em duplicado e numerada pelo fornecedor, sendo ambas carimbadas e assinadas pela Diretora Técnica. Quanto ao duplicado, este é enviado de volta para o fornecedor.

5.3 Armazenamento

Os produtos, dependendo da quantidade encomendada de cada um, repõem-se de imediato nos locais predefinidos, de modo a torná-los disponíveis e acessíveis caso sejam requisitados por parte do utente. O excedente, quando existente, é guardado numa área de armazenamento apropriada para produtos em excesso que não cabem nas prateleiras. Para se garantir a melhor qualidade e condições de conservação, a arrumação dos produtos na farmácia tem em conta os critérios mais adequados no que diz respeito à gestão do espaço, às condições necessárias de conservação de cada produto (temperatura, humidade, luminosidade), ao prazo de validade dos produtos (para que se cumpra a regra do “*first in/first out*”), à dosagem (da menor para a maior), à forma farmacêutica, à natureza do produto (particularmente os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) que devem estar fora do alcance do público, enquanto que os medicamentos não sujeitos a receita médica MNSRM devem/podem estar expostos ao público) e às técnicas de marketing (nomeadamente a colocação de artigos sazonais e de maior rotatividade nas zonas quentes, enquanto que nas zonas frias os de menor rotatividade e de grandes dimensões). O armazenamento dos produtos é crucial para o bom funcionamento da farmácia. A correta gestão do *stock* contribui para uma otimização do espaço e do tempo, traduzindo-se numa mais eficiente prestação de serviços.

5.4 Devoluções

Existem vários motivos para a devolução de um produto, entre os quais:

1. prazos de validade expirados;
2. embalagens danificadas;
3. produtos retirados do mercado;
4. pedido por engano, entre outros.

No entanto, qualquer que seja o motivo, a metodologia de devolução é comum. Através do programa *Sifarma*, e seleccionando-se o fornecedor para o qual se pretende a devolução faz-se a leitura ótica dos códigos de barras dos produtos a devolver. Na nota de devolução tem de constar: a identificação da farmácia, a quantidade do produto, o nome comercial do produto e respetivo código, o motivo de devolução e ainda o documento de origem. A nota de devolução obtida através do sistema informático deve ser impressa em duplicado, sendo que

uma das vias fica na farmácia e a outra segue com os produtos a devolver. Todas as vias devem ser devidamente carimbadas, datadas e assinadas pela pessoa que efetuar a devolução.

Estas notas de devolução, juntamente com os produtos devolvidos, seguem através do respetivo fornecedor. Quando as devoluções são aceites, o fornecedor opta por uma das seguintes situações: envia uma nota de crédito à farmácia ou envia uma quantidade igual à devolvida daquele produto ou de outros produtos com valor equivalente ao valor que foi devolvido. No caso de a devolução ser recusada, o produto retorna à farmácia, constituindo um prejuízo.

5.5 Gestão de Stocks

A atividade principal da Farmácia Comunitária é a dispensa do medicamento acompanhada por um aconselhamento farmacoterapêutico de excelência.

Para que o ato da dispensa do medicamento decorra de forma otimizada, é fundamental que exista uma gestão eficaz do *stock*. Desta forma, é necessário que exista uma cuidada aquisição dos produtos, bem como uma adequada receção e armazenamento dos mesmos.

A manutenção dos medicamentos e outros produtos de saúde em stock suficiente, que não seja formado de excedentes, garante à farmácia, o retorno de capital investido. A escolha dos diversos produtos e medicamentos dependem de diversos fatores, nomeadamente:

- o relacionamento com os fornecedores (bonificações e condições de pagamento);
- o controlo de entrada e saída de existências;
- a gestão de devoluções, a localização da farmácia;
- o perfil dos utentes e as suas necessidades;
- a média de vendas;
- a época do ano;
- o acompanhamento da introdução de novos produtos no mercado.

A gestão de *stocks* deve em conta os prazos de validade. O controlo dos prazos de validade é uma prática indispensável na farmácia pois, permite assegurar que não são dispensados produtos com prazo de validade expirada. Produtos fora de validade, representam um prejuízo na gestão da farmácia. Este prejuízo pode ser minimizado ou mesmo nulo, se a devolução for realizada atempadamente para o fornecedor em questão. O controlo das validades é decisivo no ato da entrada do produto na farmácia. Este controlo também pode ser feito, mediante impressão de uma listagem dos produtos que estão com validades próximas do fim, através do *Sifarma*. Se surgirem produtos fora de validade, devem ser imediatamente devolvidos. Relativamente à devolução de produtos do protocolo da

diabetes, o prazo de devolução é de três meses após a expiração da data de validade; para produtos de uso veterinário, o prazo é estabelecido pelo fabricante; os restantes medicamentos e produtos de saúde, têm um prazo de dois meses.

No decorrer do estágio, foi possível verificar que o adequado aprovisionamento e armazenamento contribuem de forma significativa para o bom funcionamento da farmácia e que a farmacêutico, para além de profissional de saúde, agente de saúde pública e especialista do medicamento, assume-se ainda como um gestor.

6. INTERAÇÃO FARMACÊUTICO-UTENTE-MEDICAMENTO

6.1 Considerações éticas, deontológicas e técnicas

O farmacêutico ocupa uma posição única no circuito da prestação de cuidados de saúde. Constitui um elo de ligação fulcral entre o médico e o utente, na dispensa dos medicamentos prescritos, na adesão à terapêutica e no aconselhamento farmacoterapêutico. No exercício da sua atividade, o farmacêutico de oficina deve colaborar com todos os profissionais de saúde, promovendo junto deles e do doente, a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos. Deve assegurar também que no ato da dispensa, o doente recebe toda a informação necessária para a sua correta utilização.

A comunicação com o utente assume grande importância no sentido de consentir a confiança necessária para a realização de um ótimo aconselhamento. Um dos pilares basilares inerente ao atendimento, é o respeito ao utente. Nunca se deve assumir uma postura de superioridade. Deve-se sim, procurar adequar a postura e a linguagem ao utente, nomeadamente, ao nível socioeconómico e à idade. De forma a garantir a total atenção e compreensão por parte do utente, a comunicação deve ser feita de uma forma clara, precisa, simpática sendo extremamente importante o tom de voz (afável mas firme), a expressão facial (serena e sorridente) e a postura corporal (reta e profissional) e acima de tudo, muita humildade.

O farmacêutico deve promover uma correta adesão à terapêutica e veicular informação equilibrada, fazendo referência ao risco-benefício e às devidas preocupações. Para alcançar os objetivos terapêuticos pretendidos é necessário relembrar ao utente, os benefícios da adesão à terapêutica.

Existem também algumas particularidades associadas a determinados medicamentos, que podem ser explicadas aos utentes no sentido de eles entenderem algumas patologias. Desta forma, pretende-se potenciar a adesão à terapêutica. Por exemplo, os protetores gástricos devem ser tomados em jejum e antes de qualquer outra medicação, para exercer devidamente o seu efeito; os anti-histamínicos de primeira geração podem provocar sonolência, trazendo menos problemas se forem tomados à noite. Factos que reforçam a necessidade de continuar a alertar e educar a população, são as solicitações frequentes, de medicamentos como os antibióticos ou benzodiazepinas, sem receita médica. A informação transmitida deve reforçar a perceção de que a terapêutica com estes medicamentos só é adequada, mediante consulta médica e após avaliação do medicamento indicado para a condição.

Tal como foi aprendido na unidade curricular de Deontologia e Legislação Farmacêutica, no exercício da profissão, farmacêutico deve pautar-se pelo respeito das normas jurídicas e deontológicas que lhe são impostas e nunca deve deixar que os interesses pessoais ou comerciais prevaleçam na prestação de um serviço. A forma mais clara de

fundamentar as normas deontológicas, prende-se com o Código Deontológico. No que diz respeito ao sigilo profissional, o *Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos* enuncia o sigilo profissional como um dos deveres da classe, lembrando que o farmacêutico não deve divulgar factos/informações pessoais de que tenha conhecimento durante o exercício da sua profissão, com exceção das situações previstas na lei.[5]

6.2 Farmacovigilância

Segundo as “Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária”, a Farmacovigilância é a atividade de saúde pública que tem como objetivo:

- A identificação;
- A avaliação;
- E a prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos.

Desta forma, é possível o seguimento de eventuais efeitos adversos inerentes ao medicamento. [1]

O farmacêutico, sempre que identificar reações adversas a medicamentos, deve fazer a respetiva notificação ao *Sistema Nacional de Farmacovigilância*, através do preenchimento de um formulário adequado. A notificação espontânea de todas as suspeitas de reações adversas, associadas à utilização do medicamento, constitui um dever do farmacêutico, contribuindo para a ampliação do conhecimento, salvaguardando a vida e a saúde dos cidadãos. [2]

6.3 Reencaminhamento de medicamentos fora de uso

O reencaminhamento de medicamentos fora de uso constitui um papel fulcral do farmacêutico de oficina. O ambiente está cada vez mais poluído e é crucial alertar a sociedade envolvente à farmácia, para contribuir para um planeta mais limpo. Os medicamentos fora de uso são deitados, muitas vezes, junto do lixo doméstico. Desta forma, poderão surgir possíveis contaminações para os solos e a água. Portanto, os medicamentos fora de uso devem ser tratados de uma forma adequada de modo a evitar estas consequências. A recolha destes produtos é feita nas farmácias, onde são colocados em contentores apropriados e devidamente identificados - Valormed®. Após estarem cheios, os contentores devem ser devidamente rubricados, fechados, selados e enviados pelo transportador. A este procedimento, deverá ser sempre associado o código da farmácia. O duplicado fica para a farmácia e deve ser arquivado no respetivo no *dossier*.

7. DISPENSA DE MEDICAMENTOS

7.1 Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade

A dispensa de medicamentos é a atividade mais importante do Ato Farmacêutico ao nível da farmácia de oficina. Sendo a farmácia a porta de entrada no SNS, o farmacêutico tem responsabilidade no que concerne à dispensa de medicamentos através de uma receita e ao aconselhamento em automedicação.

Antes de o farmacêutico aviar uma receita, deve ser capaz de identificar todos os parâmetros legais para que a receita seja válida.

As receitas dividem-se em dois modelos, aprovados pela *Portaria n.º 198/2011, de 18 de Maio* [7] que substitui a *Portaria n.º 1501/2002, de 12 de Dezembro* [6]. Os modelos são:

1. Modelo de receita manual;
2. Modelo de receita eletrónica.

A prescrição por via manual é atualmente uma exceção, conforme o *artigo 8.º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio* [8] e, as situações de exceção devem ser mencionadas na receita, são as seguintes:

- a) Falência do sistema informático;
- b) Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem Profissional;
- c) Prescrição ao domicílio;
- d) Prescrição até um máximo de 40 receitas médicas por mês.

Uma receita manual só é válida se incluir os elementos constantes do *artigo 11.º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio* [8].

A prescrição de medicamentos por via manual, implica a utilização de novos modelos de vinhetas, conforme, publicado no *Despacho n.º 13381/2012, de 12 de Outubro* [9] e que estiveram em vigor até 31 de Março de 2013.

Uma receita eletrónica é válida se incluir os elementos constantes do *artigo 9º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio* [8].

Atualmente de acordo com a *Lei n.º 111/2012, de 8 de Março* [10], a prescrição de medicamentos inclui obrigatoriamente a denominação comum internacional da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a dimensão da embalagem e a posologia. A prescrição pode ainda incluir uma denominação comercial, de acordo com a *Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio* [8], devidamente justificadas nas seguintes condições:

1. Medicamentos que não disponham de genéricos comparticipados ou em que apenas existam medicamentos de marca;
2. Nas seguintes exceções com a justificação técnica do médico junto ao medicamento prescrito:

- a. Margem ou índice terapêutico estreito - o médico prescritor deve colocar na receita a menção “*Exceção a) art. 6.º*”;
- b. Reação adversa prévia - o médico prescritor deve colocar na receita a menção “*Exceção b) art. 6.º - Reação adversa prévia*”;
- c. Continuidade de tratamento superior a 28 dias - o médico prescritor deve colocar na receita a menção “*Exceção c) art. 6.º - Continuidade de tratamento superior a 28 dias*”.

No caso das exceções a) e b), o utente não pode optar por outro medicamento, enquanto na exceção pode exercer esse direito.

Em cada receita médica podem ser prescritos até quatro medicamentos diferentes, estando a receita limitada a quatro embalagens ou até duas embalagens do mesmo medicamento, exceto no caso de o medicamento se apresentar sob a forma unitária (uma unidade de forma farmacêutica na dosagem média usual para uma administração) podendo ser prescritas até quatro embalagens [8].

As receitas médicas podem ainda dividir-se em dois tipos:

1. Receita médica normal/ não renovável;
2. Receita médica renovável.

No que diz respeito ao primeiro tipo de receitas, estas são válidas por 30 dias consecutivos, a partir da data da prescrição. No caso da receita renovável não é admitida mais do que uma via da receita manual, se forem eletrónicas são constituídas por três exemplares impressos, com a indicação «1ª via», «2ª via» e ou «3ª via» com seis meses de validade.

No ato da dispensa, o farmacêutico tem o dever de informar ao utente sobre a existência de um medicamento mais barato, participado pelo SNS, que esteja disponível na Farmácia, uma vez que o utente pode optar por qualquer medicamento com DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem indicado na receita médica, independentemente do preço, assinalando a sua opção com a menção “Direito de Opção” no verso da receita.

A nova lei, obriga a Farmácia a ter no mínimo três dos cinco medicamentos genéricos mais baratos, para cada substância ativa, devendo dispensar o genérico de menor valor.

7.2 Dispensa de um MSRM em urgência

Nesta situação, a dispensa deve ser efetuada após a avaliação do estado clínico do utente e após conhecimento do perfil farmacoterapêutico do utente. Trata-se de uma exceção à dispensa normal dos MSRM e desta forma, deve fazer-se uma venda suspensa ficando estabelecido um acordo com o utente em como, mais tarde, ele irá repor a prescrição dos medicamentos em causa.

7.3 Verificação farmacêutica da receita médica (após dispensa)

A receita médica é considerada válida se apresentar os seguintes critérios:

1. número da receita e respetivo código de barras;
2. local de prescrição e respetivo código de barras (exceto quando o utente provenha de um consultório privado);
3. identificação do médico prescriptor (nome, especialidade médica, número da cédula profissional e respetivo código de barras);
4. nome e número de utente ou de beneficiário;
5. entidade responsável e regime especial de comparticipação, se aplicável;
6. designação do medicamento ou genérico (quando disponível);
7. dosagem, forma farmacêutica, número de embalagens, dimensão das embalagens e posologia;
8. data de prescrição.

No caso das receitas informatizadas, apresentam-se em códigos de barras: o número de utente e de beneficiário, o medicamento prescrito, e o regime de comparticipação. Relativamente à indicação da posologia, tendo em conta que os médicos são a excelência do conhecimento científico, não se deverão esquecer de a indicar.

7.4 Acordos com o SNS e outras entidades

A legislação em vigor para os sistemas de comparticipação, os regimes normal e especial, assim como as regras do sistema de preços de referência, entraram em vigor com a *Lei nº48-A/2010, de 13 de Maio*, revista pelo *Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro*, e com a *Portaria nº 924-A/2010, de 17 de Setembro*. [11] [12] [13] A maioria dos medicamentos cedidos na farmácia são parcialmente comparticipados pelo SNS. No que diz respeito à ADSE (Direcção-Geral de Protecção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública) o pagamento das comparticipações do Estado na compra de medicamentos dispensados pela ADSE passou a ser encargo do SNS a partir do dia 1 de abril de 2013. [14] Existem outros organismos inerentes aos sistemas de comparticipação, tais como a ADM (Assistência da Doença aos Militares) e SAD/PSP (Serviço de Assistência a Doenças para a Polícia de Segurança Pública) que também passaram a ser encargo do SNS.

O utente pode, ainda, usufruir de um outro subsistema em complementaridade com o organismo principal, como o que acontece com a SAMS (Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários) e a PT/CTT (Portugal Telecom/Correios, Telégrafos e Telefones), entre outros, que acrescentam uma comparticipação ao que o organismo primário já comparticipa. Nestes casos, o utente tem de apresentar o cartão de beneficiário, para que seja feita a complementaridade e, é necessário tirar uma cópia da receita, para que o original seja enviado para o Centro de Conferência de Faturas na Maia. Por outro lado, a

cópia da receita é anexada com a cópia do cartão e enviada para a ANF, que se encarrega de da distribuição pelos subsistemas.

A comparticipação dos medicamentos pelo SNS, encontra-se dividida em vários escalões: Escalão A - 90%; Escalão B - 69%; Escalão C - 37%; Escalão D- 15%. A comparticipação do Governo de Portugal para pensionistas com regime especial, integrados no Escalão A é acrescida de 5% no preço dos medicamentos, nos escalões B, C e D é acrescida de 15% [12][13]

Há também uma série de diplomas que regem as comparticipações especiais no receituário, no que diz respeito a medicamentos específicos no tratamento de determinadas patologias. O médico tem que colocar a Portaria ou Despacho na receita médica para que o utente tenha uma percentagem de comparticipação superior à referente ao sistema de saúde do qual é beneficiário. A Tabela 16 resume alguns dos despachos atualmente em vigor, com os quais existiu oportunidade de contactar na Farmácia do Rio:

Tabela 16 - Diplomas que validam a comparticipação de medicamentos, em doenças crónicas específicas.

Despacho/ Lei	Indicação Terapêutica	Escalão de Comparticipação
Despacho nº 13020/2011, de 9 de Junho [29]	Doença de Alzheimer	Escalão C
Lei nº 6/2010, de 20 de Setembro [30]	Psoríase	Escalão A
Despacho nº 11387- A/2003, de 7 de Maio [31]	Lúpus, Hemofilia, Hemoglobinopatias	100%
Despacho nº 10280/08, de 8 de Abril [32]	Dor crónica não oncológica moderada a forte	Escalão A
Despacho nº 10279/08, de 8 de Abril [32]	Dor Oncológica	Escalão A

7.5 Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes

Os psicotrópicos e estupefacientes são medicamentos dotados de efeitos narcóticos e euforizantes, utilizados, por exemplo: pelos seus potentes efeitos analgésicos, sedativos e hipnóticos. As características destas substâncias, bem como a sua capacidade de desenvolvimento de dependência física e psíquica nos consumidores e a sua associação a tráfico ilícito e uso abusivo, impõem a necessidade de um controlo rigoroso de utilização e, portanto, possuem uma legislação especial. Essa legislação é o *Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro* e suas alterações, regulamentado pelo *Decreto Regulamentar n.º 28/2009, de 12*

de Outubro. A *Portaria n.º 981/98, de 18 de Setembro* estabelece as medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos.[3][15][16]

A prescrição de medicamentos estupefacientes ou substâncias psicotrópicas não pode constar de receita onde sejam prescritos outros medicamentos e a dispensa deste tipo de medicamentos é feita mediante a apresentação de uma receita eletrónica. A verificação e validação da receita eletrónica é semelhante às prescrições normais, contudo, há uma série de procedimentos a realizar. O farmacêutico tem de escrever e verificar o nome do médico prescriptor, a identificação do doente (nome, morada, número e data do Bilhete de Identidade ou Cartão de Cidadão), a identificação do adquirente (nome, morada, número do Bilhete de Identidade ou Cartão de Cidadão, data de nascimento e idade) e a identificação do medicamento (nome comercial ou genérico, forma farmacêutica, dosagem, número e tamanho da embalagem e posologia).

7.6 Dispensa de um produto ao abrigo de um protocolo

A dispensa de produtos ao abrigo de um protocolo, requer um bom aconselhamento por parte do farmacêutico. Não só no que diz respeito aos produtos que estão inseridos neste protocolo, mas também no reforço de estilos de vida saudáveis e na adesão à terapêutica.

Sempre que um utente apresente uma prescrição médica na farmácia, apenas com produtos pertencentes ao “**protocolo da diabetes**” deverá ser faturada no organismo específico. Os produtos em questão são: tiras, lancetas e agulhas para as canetas de insulina e o organismo é o **SNS-DS**. Este tem como objetivo fornecer gratuitamente as agulhas para as canetas de insulina e as lancetas. As tiras para a determinação da glicémia têm uma comparticipação de 85% do PVP. [17]

7.7 Enquadramento legislativo relativo à dispensa de genéricos

A dispensa de medicamentos genéricos está enquadrada com a *Portaria n.º 137-A/2012*. Este documento “prevê, no âmbito da política do medicamento, a prescrição por denominação comum internacional (DCI), nomeadamente através do controlo da prescrição e incentivo à utilização de medicamentos genéricos como elementos estruturantes para o uso mais racional do medicamento”. [8] Desta forma, é permitido ao utente que opte, dentro do mesmo grupo homogéneo, pelo genérico que pretender.

8. AUTOMEDICAÇÃO

Tal como foi referido numa fase inicial do relatório, a farmácia é cada vez mais uma porta de entrada no SNS e um facto que permite sustentar este argumento, prende-se com o conceito de automedicação que está cada vez mais presente na sociedade portuguesa. Existem várias razões para o escalonamento da automedicação junto da população. São elas, por exemplo:

- o elevado valor da taxa moderadora que o utente tem de pagar para se deslocar ao médico;
- sendo esta, a era da informação, o utente tem acesso facilmente a conselhos de automedicação, à distância de um simples *click*. É fundamental, prestar atenção e verificar se a informação que o utente adquiriu, é a mais credível e adequada.

O *Despacho n.º 17690/2007, de 10 de Agosto*, define genericamente a lista de situações passíveis de automedicação.[18] Segundo este documento, a automedicação consiste na utilização de MNSRM de forma responsável, ou seja, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. No entanto, não são desprovidos de contraindicações nem de efeitos adversos, logo, o farmacêutico um papel crucial na educação, esclarecimento e prevenção.

Antes de proceder ao aconselhamento farmacoterapêutico, é necessário avaliar a situação patológica individual, com vista à interpretação correta da sintomatologia. Inicialmente deve-se começar pela identificação do utente e posteriormente, prestar atenção a fatores cruciais, como: o género, a idade e o estado fisiológico. Devem ser formuladas algumas questões de modo a recolher o máximo de informação possível sobre a situação. Finalmente, de acordo com a informação obtida, o farmacêutico deve decidir se parte para a dispensa do fármaco adequado ou se procede ao reencaminhamento médico. Deverá igualmente ter em atenção que a automedicação é desaconselhada e/ou requer cuidados especiais em mulheres em amamentação, grávidas, bebés, crianças e idosos.

Durante o estágio elaboraram-se e aplicaram-se diversos protocolos de automedicação. Os protocolos realizados, incidiram nas patologias que estão inseridas no anexo do *Despacho n.º 17690/2007*. [18]

9. ACONSELHAMENTO E DISPENSA DE OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE

9.1 Dermofarmácia, cosmética e higiene

Segundo o *Decreto-Lei n.º 189/2008, de 25 de Setembro*, um produto cosmético “é qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”. [19]

Na Farmácia do Rio, este tipo de produtos não são os mais procurados, provavelmente, devido às características da população (idosa). No entanto, a farmácia dispõe de alguma variedade de produtos e marcas, dos quais se destaca: **Vichy®**, **Avène®**, **Uriage®**, **La Roche Posay®** e **Aderma® Interapothek®**, que são adquiridos pelos utentes sempre com a garantia de um ótimo aconselhamento, o que lhes confere uma vantagem relativamente a outras marcas vendidas em estabelecimentos comerciais sem atendimento personalizado.

Também nesta categoria se encaixam os produtos de puericultura, tais como: **Avène® Pediatril®**, **Chicco®**, **Mustela®** e **Halibut®**.

Além dos produtos cosméticos já referidos, a Farmácia do Rio possui ainda produtos de higiene oral. Foram muitas vezes solicitados dentífricos para gengivas mais sensíveis (**Clorohexidina**), para branqueamento (**Bicarbonato de Sódio**) e para dentes sensíveis (**Fluorinol**), da marca **Elgydium®**. Os colutórios mais usados para higiene diária foram o **Tantum Protect®** e, para tratamento, o **Eludril®** (**Clorohexidina** e **Clorobutanol**) e o **Hextril®** (**Hexetidina**). O aconselhamento farmacêutico é crucial para uma boa higiene oral.

9.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

Segundo o *Decreto-Lei n.º 227/199, de 22 de junho* [20], considera-se alimentação especial a que corresponde às necessidades nutricionais das seguintes categorias de pessoas:

- Aquelas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontra perturbado;
- As que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar particulares benefícios da ingestão controlada de certas substâncias contidas nos alimentos;
- Lactentes ou crianças de 1 a 3 anos de idade em bom estado de saúde.

Na Farmácia do Rio, os suplementos mais requisitados foram os multivitamínicos, tais como o **Centrum®**, **Cerebrum®** e o **Vitaminex®**, bem como os suplementos hiperproteicos (**Fortimel®** e **Ceregumil®**) adequados a idosos ou a pessoas com distúrbios alimentares que não façam uma alimentação com o aporte calórico necessário. Antes da dispensa destes produtos, deve-se apelar aos utentes que mantenham um estilo de vida saudável.

9.2 Produtos dietéticos infantis

Os produtos dietéticos são produtos destinados a regimes alimentares específicos e estão compreendidos no *Decreto-Lei n.º 227/199, de 22 de Junho*. [20] Na Farmácia do Rio podem ser encontrados os seguintes:

- Leites adaptados;
- Leites de transição;
- Papas (lácteas ou não);
- Suplementos nutricionais para adultos (por exemplo, Fortimel®).

Relativamente aos leites existentes na Farmácia do Rio, estão disponíveis as marcas Aptamil®, Nutrilon®, Nutribén®, S-26®, Enfalac®, Miltina® e Novalac®. Além dos leites, as papas também fazem parte integrante dos produtos de alimentação infantil.

9.3 Produtos Fitoterapêuticos

Os produtos fitoterapêuticos abrangem os medicamentos à base de plantas, as substâncias derivadas de plantas e as preparações à base de plantas. São produtos com propriedades curativas e preventivas das plantas, passíveis de serem usadas em fitoterapia.

Cada vez mais, a sociedade recorre a produtos fitoterapêuticos na esperança de que os produtos naturais não constituam um risco para a saúde. O senso comum entende, que por ser de origem natural, são produtos inócuos, desprovidos de efeitos adversos. Então, é importante que o farmacêutico possua os conhecimentos adequados relativamente à qualidade e à eficácia destes produtos, bem como, as suas contraindicações e potenciais efeitos adversos. O referido aumento do consumo destes produtos está relacionado também com o facto dos medicamentos de síntese química serem muitas vezes alvo de desconfiança devido aos vários efeitos secundários que podem despoletar. Por outro lado, é necessário alertar os utentes para este facto, esclarecê-los e promover o uso racional deste tipo de produtos.

Como exemplo de alguns produtos de Fitoterapia existentes na Farmácia do Rio temos os Chás Moreno®, Arkocápsulas®, entre outros.

9.4 Medicamentos de uso veterinário

Segundo o *Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de Julho*, entende-se por medicamento de uso veterinário *“toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”*. [21] Os produtos maioritariamente solicitados destinam-se a animais de companhia (principalmente gatos e cães). No entanto, por se tratar de uma zona com características rurais, são também

procurados produtos para animais de criação. Na dispensa deste tipo de produtos, a intervenção do farmacêutico é crucial para promover uma correta utilização dos mesmos e para alertar os utentes da transmissão de doenças dos animais para o Homem. Os tipos de medicamentos mais solicitados são os antiparasitários. Os antiparasitários externos, como é o caso das ampolas (ex. Advantix® para cães e Advantage® para gatos) e das coleiras (ex. Scalibor® e Bolfo®), devem ser utilizados de mês a mês. Os antiparasitários internos, como é o caso dos comprimidos Drontal® e da pasta de administração oral única Strongid®, devem ser utilizados quatro vezes ao ano. No aconselhamento destes produtos, deve-se sempre perguntar qual é o animal em causa, qual o seu peso e se tem mais de sete a oito semanas de idade.

9.5 Dispositivos Médicos

Em conformidade com o *Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de Junho*, um dispositivo médico é qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo, utilizado isoladamente ou em combinação. O principal efeito pretendido no corpo humano não tenha sido alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, e destina-se a ser utilizado em seres humanos para fins: de diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença, lesão ou deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; controlo da concepção.[22] Estes são classificados consoante o grau de risco que apresentam:

- **Classe I, de baixo risco:** sacos coletores de urina, meias de compressão, pulsos e joelheiras elásticas, fraldas, termómetros, medidores de tensão arterial, entre outros.
- **Classe IIa, de médio/baixo risco:** compressas de gaze, adesivos, lancetas e luvas cirúrgicas;
- **Classe IIb, de médio/alto risco:** canetas de insulina e preservativos masculinos;
- **Classe III, de alto risco:** pensos com medicamentos impregnados e dispositivos intrauterinos que não libertem progestagénios.

No que diz respeito aos dispositivos médicos mais vendidos na Farmácia do Rio, destacam-se os adesivos, as compressas e as meias de compressão. Para um correto aconselhamento sobre meias de compressão, deve-se aconselhar o utente a dirigir-se à farmácia pela manhã, uma vez que as pernas se encontram menos inchadas nesta altura do dia. Assim, é possível fazer as devidas medições, resultando na cedência do tamanho mais adequado.

10. OUTROS CUIDADOS DE SAÚDE PRESTADOS NA FARMÁCIA DO RIO

A Farmácia comunitária é um espaço de saúde de fácil acesso à população em geral e, como tal, é cada vez mais procurada para a prestação de outros serviços para além da cedência de medicamentos. Com vista à promoção da saúde, a Farmácia do Rio tem ao dispor um conjunto de serviços farmacêuticos e oferece constantemente rastreios à sua população. Todos os utentes que vão à farmácia têm um cartão próprio onde o farmacêutico pode registar os valores das medições, de modo a manter um historial do utente com o intuito de controlar seu estado de saúde. Durante o estágio, foi possível desempenhar diversos cuidados de saúde. Nomeadamente, um rastreio de colesterol e um rastreio de diabetes associados a uma formação que foi prestada aos habitantes da aldeia em questão. Pretendeu-se assim, aplicar os *skills* adquiridos durante a unidade curricular de Prevenção e Terapêutica e alertar a sociedade para os cuidados inerentes a este tipo de patologias.

10.1 Determinação da Glicémia

As medições realizadas na Farmácia não devem ser encaradas como diagnóstico, pois somente servem para controlar/rastrear este parâmetro. Este serviço de saúde é muito solicitado pelos utentes, tanto por diabéticos como por pessoas preocupadas com a sua saúde e que gostam de fazer o rastreio ocasionalmente (principalmente se têm história de diabetes na família). A medição é feita por punção digital, usando um aparelho de tiras de teste adequadas para o efeito. Cabe ao Farmacêutico informar o utente acerca dos valores que obteve e explicar o significado dos mesmos de forma simples e clara. O valor de glicémia em jejum deverá ser inferior a 110 mg/dl, ou inferior a 140 mg/dl quando pós-prandial. É importante sugerir estilos de vida saudável e alertar para a importância da adesão à terapêutica.

10.2 Determinação do Colesterol Total

A hipercolesterolemia é muito frequente, sendo causada principalmente por erros alimentares e falta de exercício físico, mas tem também uma forte componente hereditária. Constitui um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, entre elas a aterosclerose. Na Farmácia do Rio, este serviço de saúde é constantemente solicitado. É realizado com um aparelho de tiras teste apropriadas para o efeito e o procedimento é idêntico ao da determinação da glicémia, contudo a gota de sangue tem de ser maior e o aparelho demora mais tempo a fazer a leitura (3 minutos para no Accutrend plus®). Os valores desejáveis de colesterol total situam-se abaixo dos 200 mg/dl. As pessoas que têm os valores elevados de colesterol total devem ser aconselhados a ter uma dieta pobre em gorduras e

reencaminhar o utente para a realização de análises laboratoriais, de forma a determinar o HDL, LDL e triglicéridos separadamente.

10.3 Medição da Tensão Arterial

A hipertensão é um dos principais problemas de saúde pública nos países desenvolvidos, constituindo um dos maiores fatores de risco para o aparecimento de doenças cardiovasculares. Pela ausência de manifestações significativas associadas a esta doença, deve-se fomentar a observação regular dos valores de pressão arterial.

A medição da tensão arterial é realizada num aparelho automático disponibilizado gratuitamente ao utente. Mas, apesar de ser determinada através de um método automático deve requer toda a atenção do farmacêutico. Antes de efetuar a medição é importante que ocorra um diálogo com o utente a fim de saber se é hipertenso, se toma algum medicamento para controlar a tensão, qual a frequência com que a mede, se tem cuidado com a ingestão de sal e se bebeu café ou fumou nos últimos 30 minutos. Desta forma, além de constituir uma informação importante para a interpretação dos resultados, é crucial que o utente repouse um pouco antes, para os valores obtidos serem o mais precisos possível. Os valores desejáveis para a pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica são de 120mmHg e 80mmHg, respetivamente. Pequenas variações, motivadas pelas características individuais e pela atividade diária, são consideradas normais, pelo que só se confirma o diagnóstico de tensão arterial alta quando estes números atingem os 140mmHg de pressão arterial sistólica ou 90mmHg de pressão arterial diastólica.

11. PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS

De acordo com o *Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de Abril*, o medicamento manipulado está definido como “qualquer forma magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. [24] A fórmula magistral corresponde ao “medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina”. São essencialmente três as razões que justificam o descondicionamento de especialidades farmacêuticas e a manipulação extemporânea individualizada: aplicação cutânea; adequação de uma dose destinada a uso pediátrico e utilização em grupos de doentes em que as condições de administração ou a farmacocinética se encontrarem alteradas.

O *Decreto-Lei nº 106-A/2010, de 1 de Outubro*, afirma a obrigatoriedade de dispensa de Medicamentos Manipulados mediante a apresentação de uma receita eletrónica [12] As receitas manuais que contenham Medicamentos Manipulados, apenas poderão ser comparticipadas, se apresentarem a menção de situação de exceção. Tanto a receita eletrónica, como a receita manual, devem conter as indicações, expressas pelo médico, da palavra “Manipulado” e da designação “f.s.a” (faça segundo a arte); devem conter, igualmente, apenas um manipulado.

O cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias de oficina obedece ao disposto na *Portaria nº 769/2004, de 1 de Julho*, sendo feito com base no valor dos honorários de preparação e no valor das matérias-primas e material de acondicionamento utilizados, de acordo com a expressão [25]:

$PVP = (\text{valor dos honorários de preparação} + \text{valor das matérias-primas} + \text{valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3 + \text{IVA}.$

Para o cálculo do valor dos honorários, considera-se a forma farmacêutica do medicamento (a cada forma corresponde um fator multiplicativo), a quantidade preparada e um fator multiplicativo, que é objeto de atualização anual, sendo definido de acordo com o crescimento do índice de preços ao consumidor divulgado pelo INE. Este ano, o valor considerado é de 2%. [26]

O valor das matérias-primas é calculado de acordo com o respetivo preço de aquisição, sem IVA, e com a quantidade utilizada, aplicando-se depois um fator multiplicativo, que varia com a quantidade e, por consequência, com a precisão exigida: quilograma (1,3), hectograma (1,6), decagrama (1,9), grama (2,2), decigramma (2,5) e centigramma (2,8). O valor dos materiais de embalagem é determinado pelo seu valor de aquisição, sem IVA, multiplicado por 1,2.

Segundo o *Decreto-Lei n.º 106-A/2010 de 1 de Outubro*, os medicamentos manipulados são comparticipados a 30% do seu preço, de-e que constem da lista presente no *Despacho n.º 18694/2010, 16 de Novembro*. [12][27]

12. CONTABILIDADE E GESTÃO

12.1 Gestão de receituário

O documento de faturação é impresso no verso da receita e apresenta:

- a identificação da farmácia e respetiva Diretora Técnica;
- a data;
- os medicamentos associados à venda, caso tenham comparticipação;
- a quantidade dispensada e os preços (PVP);
- a comparticipação;
- o preço a pagar pelo utente;
- o organismo comparticipador;
- o número e a sequência de lote;
- a letra de série do mês;
- o número da receita e o código do operador.

As receitas têm de ser carimbadas e rubricadas pelo profissional que as dispensar e devem também ser assinadas pelo utente que comprova a dispensa dos medicamentos. Se o doente não souber assinar, o ponto 7 do artigo 14º da *Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio*, prevê que o farmacêutico pode assinar pelo utente.[8]

Posteriormente, procede-se à conferência das receitas dispensadas. A conferência de receitas deve ser realizada diariamente, de forma a destetarem-se erros na dispensa do medicamento ou na sua introdução informática com algum tempo de antecedência, que possibilite a sua resolução.

No que diz respeito à constituição dos lotes, estes são constituídos por trinta receitas, com exceção do último lote e de alguns subsistemas, que podem conter um número inferior. Todas as receitas são conferidas uma a uma mais de uma vez e deve-se ter especial atenção às seguintes situações:

- presença da vinheta do médico e da vinheta ou carimbo da instituição de saúde;
- validade da receita;
- assinatura do médico prescriptor;
- correspondência do que foi prescrito com o cedido;
- quantidade de embalagens por receita;
- introdução do código do organismo correto.

Os lotes são constituídos para cada organismo de forma individual e as receitas devem apresentar um número correspondente ao mesmo (lote) no verso da receita. No final de cada mês procede-se ao fecho dos lotes. É emitido um verbete de identificação do lote, que é assinado, carimbado e anexado ao lote correspondente. Neste, devem constar as seguintes informações:

- identificação da farmácia e respetivo código ANF;
- carimbo da farmácia;
- código e sigla da respetiva entidade/organismo de comparticipação;
- série e número sequencial do lote;
- mês e ano correspondente; quantidade de receitas e etiquetas;
- valor total do lote correspondente ao PVP;
- valor pago pelos utentes;
- valor a pagar pela entidade de comparticipação.

É também impressa e carimbada, a cada entidade de comparticipação, uma relação do resumo dos lotes de cada organismo. Esta última contém a mesma informação semelhante ao verbete, mas diz respeito a todos os lotes agrupados por organismo. Finalmente, emite-se a fatura mensal de medicamentos, em quadruplicado para todos os organismos onde consta:

- identificação da farmácia e código da ANF;
- número da fatura;
- mês e ano;
- organismo e número de lotes;
- valor total de PVP;
- comparticipação dos utentes;
- comparticipação do organismo que comparticipa;
- número de contribuinte das entidades recetora e emissora;
- carimbo;
- assinatura da DT.

Dois exemplares vão com o receituário, um exemplar é enviado para a ANF e o outro fica arquivado na farmácia.[28]

12.2 Documentos contabilísticos

O receituário referente ao SNS é enviado ao Centro de Conferência de Faturas (CCF) da Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS) na Maia. Procede-se ao envio do receituário até ao dia 10 de cada mês via CTT, para o CCF. Nos 2 meses seguintes, o CCF (após avaliação de toda a documentação) comunica à farmácia o resultado dessa avaliação, segundo o qual podem ser endereçadas notas de crédito ou débito, consoante o caso, no valor das receitas erradas.[28]

A elaboração do receituário dos subsistemas que têm acordos com a ANF possuem requisitos idênticos aos do SNS e portanto, deve ser enviado via CTT, até ao dia dez de cada mês à ANF, que se encarrega de fazer a distribuição pelos respetivos organismos. São enviadas três faturas: original e duas cópias.

Apesar das receitas serem verificadas, por vezes existem falhas no cumprimento das exigências estabelecidas pelos organismos complementares, o que os leva a devolverem as

receitas incorretas, juntamente com os motivos da devolução e uma relação resumo contendo o valor das retificações. Estas receitas podem ser corrigidas e novamente reencaminhadas no mês seguinte, de modo a que a farmácia obtenha o respetivo pagamento que muitas vezes não é devolvido.

A entrega das receitas eletrónicas de psicotrópicos e estupefacientes, é feita do mesmo modo acima referida, mas a ACSS envia ao INFARMED a listagem dos dados referentes às receitas eletrónicas dispensadas que incluem estes medicamentos, até ao dia oito do segundo mês seguinte. Porém, quando se trata de receitas manuais de psicotrópicos e estupefacientes: os originais das receitas seguem, no lote respetivo, juntamente com as outras receitas, embora seja necessário também um registo de saída (outro exemplar fica na farmácia); um dos duplicados da receita é enviado para o INFARMED até ao dia 8 de cada mês, e o outro é arquivado na farmácia durante três anos, juntamente com as requisições destes medicamentos.[15] Trimestralmente, é necessário um realizar um balanço das entradas/saídas, o qual deve ser devidamente confirmado, carimbado e assinado pela DT. Anualmente, é enviado, até ao dia 31 de Janeiro do ano seguinte, o mapa de balanço anual (entradas/saídas), juntamente com uma listagem das existências no início e no fim do ano.

12.3 Mecanismos fiscais

Os mecanismos fiscais ficam a cargo do gabinete de contabilidade responsável pela Farmácia do Rio e pela Farmácia Popular.

13. CONCLUSÃO

O estágio em farmácia comunitária é crucial para a aproximação ao teórico mercado de trabalho. Sem dúvida, que se trata de uma mais-valia no que diz respeito à aquisição dos valores que definem a farmácia comunitária em Portugal. O estágio consiste numa etapa extremamente importante da formação académica, enquanto futuros farmacêuticos. Só desta maneira é possível por em prática alguns dos conhecimentos adquiridos durante a formação, não deixando também de ser uma fase de aprendizagem intensiva.

O conhecimento teórico é extremamente importante, mas é de facto a experiência que molda a capacidade de comunicação e compreensão de cada profissional. Desta maneira, o estágio é o primeiro de um longo caminho a percorrer na vida profissional, servindo essencialmente para aperfeiçoar as técnicas através do contacto com profissionais experientes na matéria.

Relativamente ao processo de estágios, é fundamental referir que numa altura em que a crise económica é uma realidade e o setor das farmácias vive momentos de enorme dificuldade, é difícil acreditar que se continue a direccionar os estudantes em fim de curso, maioritariamente para esta área. Esta situação demonstra que a entidade reguladora dos estágios está completamente desenquadrada com a realidade e desta forma contribui para o empobrecimento, ainda mais, das competências técnico-científicas adquiridas ao longo do curso. Ser farmacêutico não pode ser só sinónimo de farmácia.

Finalmente, e após atribuir a devida importância ao estágio curricular, o futuro como profissional de saúde não trás boas expectativas e teme-se que todos estes valores se percam no tempo indeterminado em desemprego, sem o exercício da profissão. É importante deixar como referência o ponto 3 do artigo 23º do *Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto*.

14. BIBLIOGRAFIA

- [1] Santos, J. H., et al.. - *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*. 3ª Ed. Conselho Nacional da Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos, Junho de 2009.
- [2] Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto.
- [3] Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro.
- [4] Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.
- [5] Ordem dos Farmacêuticos - Código deontológico. 1998.
- [6] Portaria n.º 1501/2002, de 12 de Dezembro.
- [7] Portaria n.º 198/2011, de 18 de Maio
- [8] Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio
- [9] Despacho n.º 13381/2012, de 12 de Outubro.
- [10] Lei n.º 11/2012, de 8 de Março.
- [11] Lei nº48-A/2010, de 13 de Maio.
- [12] Decreto-lei nº 106-A/2010.
- [13] Portaria nº 924-a/2010.
- [14] Despacho n.º 4631/2013 de 3 de Abril.
- [15] Portaria n.º 981/98 de 18 de Setembro.
- [16] Decreto-Regulamentar n.º 28/2009.
- [17] Portaria n.º 253-A/2008 de 23 de Junho.
- [18] Despacho n.º 17690/2007, de 10 de Agosto.
- [19] Decreto-Lei nº 189/2008, de 25 de Setembro.
- [20] Decreto-Lei n.º 227/199, de 22 de Junho.
- [21] Decreto-lei nº 148/2008, de 29 de Julho.
- [22] Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de Junho.
- [23] Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro.
- [24] Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de Abril.
- [25] Portaria nº 769/2004, de 1 de Julho.
- [26] Índice de Preços no Consumidor, INE, Março de 2013.
- [27] Despacho n.º 18694/2010, 16 de Novembro.
- [28] Portaria n.º 193/2011 de 13 de Maio.
- [29] Despacho nº 13020/2011, de 9 de Junho.
- [30] Lei nº 6/2010, de 20 de Setembro.
- [31] Despacho nº 11387- A/2003, de 7 de Maio.
- [32] Despacho nº 10280/08, de 8 de Abril.
- [33] Despacho nº 10279/08, de 8 de Abril.